

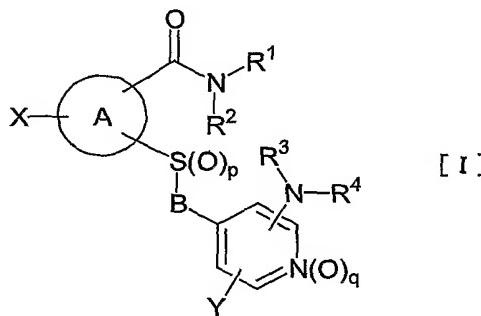
## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2005/085201 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/73, A61K 31/44, 31/47, 31/496, 31/5377, 31/54, A61P 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 35/00, 43/00, C07D 213/74, 213/75, 213/82, 401/12, 401/14, 405/14, 409/12, 409/14, 413/14, 417/14
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002971
- (22) 国際出願日: 2005年2月17日 (17.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-039862 2004年2月17日 (17.02.2004) JP  
特願2004-294347 2004年9月6日 (06.09.2004) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 本田 崇宏 (HONDA, Takahiro) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 田島 久嗣 (TAJIMA, Hisashi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 川島 健二 (KAWASHIMA, Kenji) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 岡本 和義 (OKAMOTO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 山本 実 (YAMAMOTO, Minoru) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 稲葉 隆明 (INABA, Takaaki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).
- (54) Title: NOVEL CYCLIC COMPOUND HAVING 4-PYRIDYLALKYLTHIO GROUP HAVING (UN)SUBSTITUTED AMINO INTRODUCED THEREIN
- (54) 発明の名称: 置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物



(57) Abstract: A novel cyclic compound having a 4-pyridylalkylthio group having an (un)substituted amino group introduced therein or a salt of the compound. They are useful as a medicine. The cyclic compound is a compound represented by the following formula [I], which is useful for the treatment of diseases in which angiogenesis participates. In the following formula [I], ring A represents a benzene ring or a 5- or 6-membered aromatic heterocycle optionally fused with a cycloalkane ring; B represents alkylene; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents H, (substituted) aryl, (substituted) heterocyclic group, etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> each represents H, (substituted) alkyl, (substituted) cycloalkyl, -Z-R<sup>5</sup>, etc.; R<sup>5</sup> represents (substituted) alkyl, (substituted) aryl, (substituted) heterocyclic group, etc.; X and Y each represents H, etc.; Z represents -CO-, -COO-, -CONR<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, etc.; R<sup>6</sup> represents H, etc.; p is 0, 1, or 2; and q is 0 or 1.

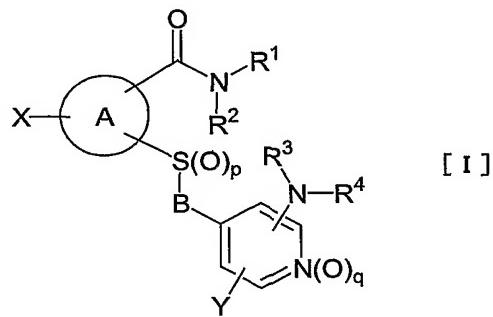
[統葉有]

WO 2005/085201 A1



(57) 要約:

本発明は、医薬として有用な置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供することを目的とする。本発明により、血管新生が関与する疾患の治療に有用である下記式 [I] の化合物又はその塩が提供される。下記式 [I] 中、環Aはベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していくてもよい芳香族複素五又は六員環を、Bはアルキレン基を、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>はH、(置換)アリール基、(置換)複素環基等を、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>はH、(置換)アルキル基、(置換)シクロアルキル基、-Z-R<sup>5</sup>等を、R<sup>5</sup>は(置換)アルキル基、(置換)アリール基、(置換)複素環基等を、XとYはH等を、Zは-CO-、-COO-、-CONR<sup>6</sup>-、-SO<sub>2</sub>-等を、R<sup>6</sup>はH等を、pは0、1又は2を、qは0又は1をそれぞれ示す。



## 明 細 書

### 置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物

#### 技術分野

本発明は医薬として有用な置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩に関する。それらの化合物は血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

#### 背景技術

血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が観察され、それらの疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生や血管透過性の亢進は、その促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生や血管透過性の亢進が進むと考えられている（非特許文献1、非特許文献2参照）。

血管内皮細胞増殖因子（以下、『VEGF』とする）は、血管内皮細胞表面に存在する受容体（Flt-1、KDR/F1k-1等）に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子

であり、血管新生の発生や血管透過性の亢進において非常に重要な役割を担っている。そのため、この VEGF を阻害して、血管新生の発生や血管透過性の亢進を制御することにより、血管新生や血管透過性の亢進が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン-2-オン誘導体（特許文献 1 参照）、フタラジン誘導体（特許文献 2 参照）、キナゾリン誘導体（特許文献 3 参照）、アントラニル酸アミド誘導体（特許文献 4 参照）、2-アミノニコチン酸誘導体（特許文献 5 参照）等を挙げることができる。

しかし、これらの特許文献には、4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載はなされておらず、まして、4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環に置換又は無置換アミノ基を導入した化合物に関する記載は一切なされていない。

一方、置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に比較的近い化学構造を有する化合物が、非特許文献 3 及び特許文献 6 に報告されている。非特許文献 3 に開示されている化合物は、3-ピリジルアルキルチオ基を有する安息香酸アミド誘導体に関するものであり、その用途として抗菌作用が挙げられている。また、特許文献 6 は、置換アルキルアミン誘導体とその医薬用途に関するもので、膨大な組み合わせの化学構造を有する化合物が開示されており、その 1 例として、4-ピリジルアルキルアミノ基を有する誘導体が開示されているにすぎず、置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載は全くなされていない。

非特許文献 1 Molecular Medicine vol. 35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73-74 (1998)

非特許文献 2 蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、  
1182-1187 (2000)

非特許文献 3 II Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963)

- 特許文献 1 国際公開 W098/50356 号パンフレット  
特許文献 2 国際公開 W098/35958 号パンフレット  
特許文献 3 国際公開 W097/30035 号パンフレット  
特許文献 4 国際公開 W000/27819 号パンフレット  
特許文献 5 国際公開 W001/55114 号パンフレット  
特許文献 6 国際公開 W002/066470 号パンフレット

### 発明の開示

置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究及びそれらの化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味ある課題である。

本発明者等は置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

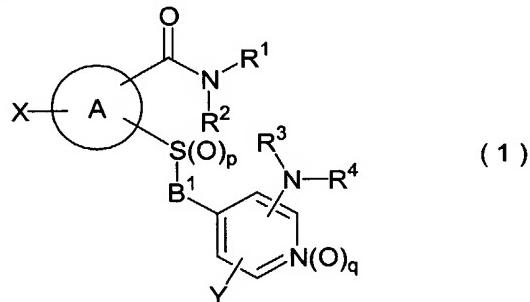
さらに、それらの化合物の薬理作用を種々研究したところ、それらの化合物は細胞増殖抑制作用、腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用及び／又は脈絡膜血管新生阻害効果を有し、血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

本発明は医薬として有用な置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた細胞増殖抑制作用、腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用及び／又は脈絡膜血管新生阻害効果を有し、血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑

変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

本発明は一般式（1）で表される化合物又はその塩（以下、特記なき限り『本発明化合物』とする）及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環部分に置換又は無置換アミノ基を導入した点に化学構造的特徴を有する。

また、本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明化合物を有効成分とする血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。



[式中、環Aはベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していくてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、又は置換若しくは無置換アシル基を示し；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって、置換又は無置換複素環を形成してもよく；

$R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又は $Z-R^5$ を示し；

$R^3$ と $R^4$ は一緒になって、置換又は無置換複素環を形成してもよく；

$Z$ は $CO$ 、 $CS$ 、 $COB^2O$ 、 $CSB^2O$ 、 $CONB^2R^6$ 、 $CSB^2NR^6$ 、 $CONB^2R^6SO_2$ 、 $CSB^2NR^6SO_2$ 又は $SO_2$ 示し；

$R^5$ は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、又は置換若しくは無置換複素環カルボニル基を示し；

$R^5$ と $R^6$ は一緒になって置換又は無置換複素環を形成してもよく；

$R^6$ は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、又は置換若しくは無置換アリール基を示し；

$X$ 及び $Y$ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を示し；

$B^1$ はアルキレン基を示し；

$B^2$ は単結合又はアルキレン基を示し；

pは0、1又は2を示し；

qは0又は1を示す。以下、同じ。】

前記で規定した各原子、環又は基は、本明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

『シクロアルカン環』とは炭素原子数3～8個のシクロアルカン環を示す。具体例として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

『芳香族複素五員環』とは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1又は複数のヘテロ原子を環内に有する単環式芳香族複素五員環を示す。具体例として、窒素原子を環内に有するピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環又は[1,2,3]トリアゾール環が、酸素原子を環内に有するフラン環が、硫黄原子を環内に有するチオフェン環が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール環又はイソオキサゾール環が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール環又はイソチアゾール環が挙げられ、好ましくはピラゾール環、フラン環又はチオフェン環が、特に好ましくはチオフェン環が挙げられる。

『シクロアルカン環と縮合した芳香族複素五員環』とはシクロアルカン環と芳香族複素五員環とが縮合した2員環を示す。

『芳香族複素六員環』とは1又は複数の窒素原子を環内に有する単環式芳香族複素六員環を示す。具体例として、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1,2,3]トリアジン環、[1,2,4]トリアジン環又は[1,2,3,4]テトラジン環が挙げられ、好ましくはピリジン環又はピラジン環が、特に好ましくはピリジン環が挙げられる。

『シクロアルカン環と縮合した芳香族複素六員環』とは、シクロアルカン環と芳香族複素六員環とが縮合した2員環を示す。

『アルキレン』とは炭素原子数1～8個の直鎖又は分枝のアルキレンを示す。具体例として、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、

ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

『アルコキシ』とは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

『アルキル』とは炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

『シクロアルキル』とは炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。また、2又は3個のシクロアルカン環の縮合により形成される飽和多環式炭化水素も本願発明の『シクロアルキル』に含まれる。シクロアルキルの具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等、飽和多環式炭化水素の具体例として、アダマンチル等が挙げられる。

『アリール』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。また、それらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素も本願発明の『アリール』に含まれる。単環式芳香族炭化水素の具体例として、フェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例として、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例として、インダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントラニル等が挙げられる。

『アリールオキシ』とは炭素原子数6～14個の单環式芳香族炭化水素オキシ若しくは縮合多環式芳香族炭化水素オキシ、又はそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素オキシを示す。单環式芳香

族炭化水素オキシの具体例として、フェノキシが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例として、ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が、縮合多環式炭化水素の具体例として、インダニルオキシ、テトラヒドロナフチルオキシ、テトラヒドロアントラニルオキシ等が挙げられる。

『複素環』とは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1又は複数のヘテロ原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環或いは2環式又は3環式の縮合多環式複素環を示す。

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン等が、酸素原子を環内に有するオキシラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられる。

また、それらの飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してジヒドロインドール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、クロマン、イソクロマン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、チオクロマン、イソチオクロマン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイソオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロベンゾチアジン、キサンテン、4a-カルバゾール、ペリミジ

ン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン等が、酸素原子を環内に有するジヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン等が、硫黄原子を環内に有するジヒドロチオフェン、チオフェン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン、等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン等が挙げられる。

また、それらの不飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロキノリン、キノリン、ジヒドロイソキノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ジヒドロシンノリン、シンノリン、ジヒドロフタラジン、フタラジン、ジヒドロキナゾリン、キナゾリン、ジヒドロキノキサンリン、キノキサンリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、イソクロメン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、チオクロメン、イソチオクロメン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジン、フェノキサンチン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

『アルキルアミノ』とは炭素原子数1～6個のモノアルキルアミノ又は炭素原子数2～12個のジアルキルアミノを示す。モノアルキルアミノの具体例として、メチルアミノ、エチルアミノ、ヘキシルアミノ等が、ジアルキルアミノの具体例として、エチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

『アリールアミノ』とは炭素原子数6～20個のモノアリールアミノ又は炭素原子数12～28個のジアリールアミノを示す。モノアリールアミノの具体例として、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、エチルフェニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルアミノ、ジアントリルアミノ等が挙げられる。

『アシル』とはヒドロカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル又は複素環カルボニルを示す。ヒドロカルボニルの具体例として、ホルミルが、アルキルカルボニルの具体例として、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル等が、シクロアルキルカルボニルの具体例として、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等が、アリールカルボニルの具体例として、ベンゼイル、ナフトイル、トルオイル等が、複素環カルボニルの具体例として、フロイル、テノイル、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等が挙げられる。

『アルケニル』とは炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル、アリル、1-プロペニル、3-ブテニル、3-ペンテニル、4-ヘキセニル、5-ヘプテニル、7-オクテニル、1-メチルビニル等が挙げられる。

『アルキニル』とは炭素原子数2～8個の直鎖又は分枝のアルキニルを示す。具体例としてエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ペンチニ

ル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、7-オクチニル、2-メチルブチニル等が挙げられる。

『ハロゲン』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

『カルボキシ基のエステル』とはアルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等が挙げられる。アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール、アントロール、クレゾール、キシレノール等が挙げられる。

『カルボキシ基のアミド』とはアルキルアミン、シクロアルキルアミン、アリールアミン、複素環アミン等とのアミドを示す。アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ベンジルアミン等が、シクロアルキルアミンの具体例として、シクロペンチルアミン、シクロヘキシリルアミン、シクロヘキシリルメチルアミン等が、アリールアミンの具体例として、アニリン、ナフチルアミン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン、アニシジン、トルイジン等が、複素環アミンの具体例として、ベンゾフランアミン、キノリルアミン等が挙げられる。

『アルキルカルボニル』とは、炭素原子数2～7個の直鎖又は分枝のアルキルカルボニルを示す。具体例としてメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、n-ヘキシリルカルボニル、イソプロピルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソペンチルカルボニル等が挙げられる。

『アリールカルボニル』とは、炭素原子数7～15個の単環式芳香族炭化水素カルボニル若しくは縮合多環式芳香族炭化水素カルボニル、又はそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素カルボニル

を示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例として、フェニルカルボニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例として、ナフチルカルボニル、アントリルカルボニル、フェナントリルカルボニル等が、縮合多環式炭化水素の具体例として、インダニルカルボニル、テトラヒドロナフチルカルボニル、テトラヒドロアントラニルカルボニル等が挙げられる。

『複素環カルボニル』とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1又は複数のヘテロ原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環カルボニル或いは2環式又は3環式の縮合多環式複素環カルボニルを示す。

『アルキルスルホニル』とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキルスルホニルを示す。具体例としてメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソペンチルスルホニル等が挙げられる。

『アリールスルホニル』とは、炭素原子数6～14個の単環式芳香族炭化水素スルホニル若しくは縮合多環式芳香族炭化水素スルホニル、又はそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素スルホニルを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例として、フェニルスルホニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例として、ナフチルスルホニル、アントリルスルホニル、フェナントリルスルホニル等が、縮合多環式炭化水素の具体例として、インダニルスルホニル、テトラヒドロナフチルスルホニル、テトラヒドロアントラニルスルホニル等が挙げられる。

『アルキルチオ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、

イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

『アリールチオ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素チオ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。また、それらとシクロアルカン環の縮合により形成される2環式～4環式の縮合多環式炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオの具体例として、フェニルチオが、縮合多環式芳香族炭化水素チオの具体例として、ナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオが、縮合多環式炭化水素チオの具体例として、インダンチオ、テトラヒドロナフチルチオ、テトラヒドロアントリルチオ等が挙げられる。

『ハロゲノアルコキシ』とは、同一又は異なって、1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルコキシ基を示す。

『ヒドロキシアルコキシ』とは、1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

『アルコキシアルコキシ』とは、同一又は異なって、1又は複数のアルコキシ基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

『アリールオキシアルコキシ』とは、同一又は異なって、1又は複数のアリール基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

『ハロゲノアルキル』とは、同一又は異なって、1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルキル基を示す。

『ヒドロキシアルキル』とは、1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有するアルキル基を示す。

『アルコキシアルキル』とは、同一又は異なって、1又は複数のアルコキシ基を置換基として有するアルキル基を示す。

『アリールオキシアルキル』とは、同一又は異なって、1又は複数のアリール基を置換基として有するアルキル基を示す。

『ヒドロキシアリール』とは、1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有するアリール基を示す。

『アルコキシアリール』とは、同一又は異なって、1又は複数のアルコキシ基を置換基として有するアリール基を示す。

『置換アルコキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

『置換アリールオキシ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

『置換アルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルキル基を示す。

『置換シクロアルキル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複

素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

『置換アリール基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリール基、又は、環内に1又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有するアリール基を示す

。

『置換複素環』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有する複素環、又は、環内に1又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有する複素環を示す。

『置換アルキルアミノ基』とは、そのアルキル部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカ

プト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

『置換アリールアミノ基』とは、そのアリール部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアリールアミノ基、又は、環内に1又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有するアリールアミノ基を示す。

『置換アシル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアシル基を示す。

『置換アルケニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を置換基として有するアルケニル基を示す。

『置換アルキニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基又はそのエステル若

しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキニル基を示す。

『置換アルキルカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキルカルボニル基を示す。

『置換アリールカルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアリールカルボニル基、又は、環内に 1 又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有するアリールカルボニル基を示す

『置換複素環カルボニル基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基と

して有する複素環カルボニル基、又は、環内に 1 又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有する複素環カルボニル基を示す。

『置換アルキルチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

『置換アリールチオ基』とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、及びニトロ基から選択される 1 又は複数の基を置換基として有するアリールチオ基、又は、環内に 1 又は複数の、カルボニル基又はチオカルボニル基を有するアリールチオ基を示す

本発明化合物が遊離のヒドロキシ基、遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基又は遊離のメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、複素環基が遊離の窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

『遊離のヒドロキシ基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基又は無置換アルケニル基；3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカ

ルボニル基又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*t e r t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、*p*-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*t e r t*-ブチルジメチルシリル基、*t e r t*-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

『遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基又は複素環基が窒素原子を環内に有する場合における遊離の窒素原子の保護基』とは、アリル基等の無置換アルケニル基；ホルミル基等のヒドロカルボニル基；アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又は無置換複素環カルボニル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*t e r t*-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、*m*-ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基等の置換若しくは無

置換アルキルスルホニル基又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

『遊離のメルカプト基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基又は無置換アルケニル基；3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*t e r t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、*p*-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

本発明でいう『複数の基』はそれぞれの基が同一のものでも、異なるものであってもよい。

また、本発明でいう『基』には各原子及び各環も含まれる。

本発明化合物における『塩』とは医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム

等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

本発明化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

また、本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとってもよい。

さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

(a) 本発明化合物における好ましい例として、下記の規定を充足する化合物又はその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(a 1) 環Aはベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；及び／又は

(a 2) R<sup>1</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環を示し；及び／又は

(a 3) R<sup>1</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ヒドロキシアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 4) R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、ヒドロカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 5) R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基又はアリール基を示し；及び／又は

(a 6) R<sup>2</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びアリールオキシカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 7) R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；及び／又は

(a 8)  $R^3$ がアルキル基の場合、該アルキル基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基及びアリールアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 9)  $R^3$ が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(a 10)  $R^3$ と $R^4$ は一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(a 11)  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基及びアリールアミノカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；及び／又は

(a 12)  $R^4$ は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基を示し；及び／又は

(a 13)  $R^4$ がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のアルキルカルボニルオキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(a 14)  $Z$ がCO、CS、CO-B<sup>2</sup>-O、CS-B<sup>2</sup>-O、CO-B<sup>2</sup>-N R<sup>6</sup>、CS-B<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>、CO-B<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、CS-B<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示し；及び／又は

(a 15)  $R^5$ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、アミノカルボニル基、

アルキルアミノカルボニル基又はアリールアミノカルボニル基を示し；及び／又は

(a 16) R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アリールオキシアルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ヒドロカルボニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基及びシアノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 17) R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；及び／又は

(a 18) R<sup>5</sup>が複素環の場合、該複素環はアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 19) R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基はカルボキシ基、ヒドロカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 20) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(a 21) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基及びアリールカルボニル基から選

択される 1 又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；及び／又は

(a 22) R<sup>6</sup> は水素原子、アルキル基又はアリール基を示し；及び／又は

(a 23) X 及び Y は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子及びアルキル基から選択される 1 又は複数の基を示し；及び／又は

(a 24) B<sup>1</sup> はアルキレン基を示し；及び／又は

(a 25) B<sup>2</sup> は単結合又はアルキレン基を示し；及び／又は

(a 26) p は 0、1 又は 2 を示し；及び／又は

(a 27) q は 0 又は 1 を示す。

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(a 1)、(a 2)、(a 3)、(a 4)、(a 5)、(a 6)、(a 7)、(a 8)、(a 9)、(a 10)、(a 11)、(a 12)、(a 13)、(a 14)、(a 15)、(a 16)、(a 17)、(a 18)、(a 19)、(a 20)、(a 21)、(a 22)、(a 23)、(a 24)、(a 25)、(a 26) 及び(a 27)から選択される 1 又は 2 以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

(b) 本発明化合物におけるより好ましい例として、下記の規定を充足する化合物又はその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(b 1) 環 A がベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；及び／又は

(b 2) R<sup>1</sup> がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環を示し；及び／又は

(b 3) R<sup>1</sup> がアルキル基の場合、該アルキル基は 1 又は複数のアルコキシアリール基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 4) R<sup>1</sup> がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される 1 又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 5) R<sup>2</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；及び／又は

(b 6) R<sup>2</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はカルボキシ基及びアルコキシカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 7) R<sup>3</sup>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；及び／又は

(b 8) R<sup>3</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はヒドロキシ基及びアルキルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 9) R<sup>3</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 10) R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(b 11) R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はヒドロキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基及びアルキルアミノカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；及び／又は

(b 12) R<sup>4</sup>が水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を示し；及び／又は

(b 13) R<sup>4</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のアルキルカルボニルオキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 14) ZがCO、CO—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CS—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示し；及び／又は

(b 15) R<sup>5</sup>が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；及び／又は

(b 16) R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基及びシアノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 17) R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 18) R<sup>5</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のアルキル基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 19) R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基はカルボキシ基、アルキルカルボニルオキシ基及びアルキルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 20) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒に複素環を形成してもよく；及び／又は

(b 21) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒に複素環を形成する場合、該複素環はヒドロキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアルキルカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；及び／又は

(b 22) R<sup>6</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；及び／又は

(b 23) X及びYが水素原子を示し；及び／又は

(b 24) B<sup>1</sup>がアルキレン基を示し；及び／又は

(b 25) B<sup>2</sup>が単結合又はアルキレン基を示し；及び／又は

(b 26) pが0又は1を示し；及び／又は

(b 27) qが0を示す。

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(b 1)、(b 2)、(b 3)、(b 4)、(b 5)、(b 6)、(b 7)、(b 8)、(b 9)、(b 10)、(b 11)、(b 12)、(b 13)、(b 14)、(b 15)、(b 16)、(b 17)、(

(b 18)、(b 19)、(b 20)、(b 21)、(b 22)、(b 23)、(b 24)、  
 (b 25)、(b 26) 及び(a 27)から選択される1又は2以上の各組み合  
 わせからなる化合物又はその塩。

(c) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、下記の規定を充足する  
 化合物又はその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(c 1) 環Aがベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；及び／又は

(c 2) R<sup>1</sup>がアリール基又は複素環を示し；及び／又は

(c 3) R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(c 4) R<sup>2</sup>が水素原子を示し；及び／又は

(c 5) R<sup>3</sup>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；及び／又は

(c 6) R<sup>3</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基は1又は複数のアルキルアミノ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(c 7) R<sup>3</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(c 8) R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(c 9) R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はアルキル基及びアルキルカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(c 10) R<sup>4</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；及び／又は

(c 11) ZがCO、CO—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>  
 SO<sub>2</sub>又又はSO<sub>2</sub>を示し；及び／又は

(c 12) R<sup>5</sup>が水素原子、アルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；及び／又は

(c 13) R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、複素環、アルキルアミノ基及びアルキルカルボニルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(c 14) R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；及び／又は

(c 15) R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のカルボキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(c 16) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(c 17) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環は1又は複数のヒドロキシアルキル基を置換基として有してもよく；及び／又は

(c 18) R<sup>6</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；及び／又は

(c 19) X及びYが水素原子を示し；及び／又は

(c 20) B<sup>1</sup>がアルキレン基を示し；及び／又は

(c 21) B<sup>2</sup>が単結合又はアルキレン基を示し；及び／又は

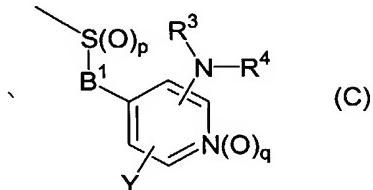
(c 22) pが0を示し；及び／又は

(c 23) qが0を示す。

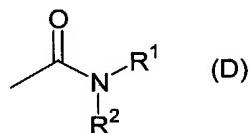
すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(c 1)、(c 2)、(c 3)、(c 4)、(c 5)、(c 6)、(c 7)、(c 8)、(c 9)、(c 10)、(c 11)、(c 12)、(c 13)、(c 14)、(c 15)、(c 16)、(c 17)、(c 18)、(c 19)、(c 20)、(c 21)、(c 22)及び(c 23)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

(d) 本発明化合物における薬理活性的に好ましい例として、前記(a)～(c)のいずれか1記載の規定を充足し、かつ、一般式(1)において、環Aがピリジン環又はチオフェン環である化合物又はその塩が挙げられ、環Aがピリジン環である化合物又はその塩が特に好ましい。

(e) 本発明化合物における薬理活性的により好ましい例として、前記(a)～(d)のいずれか1記載の規定を充足し、かつ、一般式(1)において、部分構造(C)



と部分構造(D)



が環A上の隣接する炭素原子に結合した化合物又はその塩が挙げられる。

(f) 本発明化合物における薬理活性的にさらに好ましい例として、前記(d)の規定及び前記(e)の規定を充足し、さらに、部分構造(C)又は(D)が、環A上のヘテロ原子の $\alpha$ 位に位置する炭素原子と結合している化合物又はその塩が挙げられる。

(g) 本発明化合物における特に好ましい例として、前記(a)～(f)のいずれか1記載の規定を充足し、かつ、下記の規定を充足する化合物又はその塩が挙げられる。

一般式(1)において、

(g 1) R<sup>3</sup>がZ—R<sup>5</sup>を示し；及び／又は

(g 2) ZがCO、CO—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>S  
O<sub>2</sub>を示し；及び／又は

(g 3) R<sup>5</sup>が水素原子、アルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；及び／又は

(g 4) R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、複素環、アルキルアミノ基及びアルキルカルボニルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(g 5) R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；及び／又は

(g 6) R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のカルボキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(g 7) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；及び／又は

(g 8) R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環は1又は複数のヒドロキシアルキル基を置換基として有してもよく；及び／又は

(g 9) R<sup>6</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；及び／又は

(g 10) B<sup>2</sup>が単結合又はアルキレン基を示す。

すなわち、前記(a)～(f)のいずれか1記載の規定を充足し、かつ、一般式(1)で示される化合物において、上記(g 1)、(g 2)、(g 3)、(g 4)、(g 5)、(g 6)、(g 7)、(g 8)、(g 9)及び(g 10)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

- ・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - [2 - (ピペリジン-1-イル) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2 - (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-イルメチルチオ] - N - (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (インダン-5-イル) - 2 - (2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2 - (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-イルメチルチオ] - N - (インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-n-ペンチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (3-イソプロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (4-tert-ブチルフェニル) ピリジン-3-

カルボキサミド、

- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(インダン-5-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロ

- ロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ベンザミド、  
・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル) ベンザミド、  
・ 3-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチリルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2 - (N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (1H-インダゾール-6-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-クロロフェニル) ベンザミド、
- ・ 2 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-tert-ブチルフェニル) ベンザミド、
- ・ 3 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- ・ 3 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-クロロフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2 - [2 - (N' -n-プロピルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2 - (N' -tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2 - (N' -4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - [2-(N' -メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2-(N' -メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ] - N - (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (4-クロロフェニル) - 2 - [2-(N' -メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [2-(N' -メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) - N - (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド

- 、
- ・ N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ N-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

、

  - ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
  - ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ

) -N- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[2-(3-ヒドロキシカルボニルプロピオニルオキシ) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・N-(3, 5-ジメチルフェニル) -2-(2-メタンスルホニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[2-(2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[2-(2-モルホリノエチル) アミノアセチルアミノピリジン

- －4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)  
ピリジン－3－カルボキサミド、  
· 2－[2－(3－ヒドロキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジ  
ン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)  
)ピリジン－3－カルボキサミド、  
· N－(4－クロロフェニル)－2－[2－(2－ジメチルアミノエチ  
ル)アミノアセチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－  
3－カルボキサミド、  
· 2－(2－アミノアセチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ)－  
N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサ  
ミド、  
· 2－[2－(N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチルアミノ  
)アセチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフ  
ルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、  
· 2－[2－(2－ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジ  
ン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)  
ピリジン－3－カルボキサミド、  
· 2－[2－(ピペラジン－1－イル)アセチルアミノピリジン－4－  
イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジ  
ン－3－カルボキサミド、  
· N－(4－ジフルオロメトキシフェニル)－2－(2－ジメチルアミ  
ノアセチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カル  
ボキサミド、  
· 2－[2－(2－アセチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリ  
ジン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニ  
ル)ピリジン－3－カルボキサミド、  
· N－(4－クロロフェニル)－2－[2－(ピペラジン－1－イル)

アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2 - [ 2 - (2-ヒドロキシエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [ 2 - (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [ 2 - (2-ヒドロキシエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2 - [ 2 - (2-アセチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [ 2 - (N - (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2 - [ 2 - (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2 - [ 2 - (4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - [ 2 - (ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - (2-イソプロピル

アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2- [2- (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシプロピル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (2-モルホリノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2- (2-エチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2- (2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2- (3-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2- (3-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド

、

- ・ 2 - [ 2 - (3-ジメチルアミノプロピル) アミノアセチルアミノ] ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [ 2 - (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3-メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (3-メチルフェニル) -2 - [ 2 - (ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [ 2 - (ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N - (4-ジフルオロメトキシフェニル) -2 - [ 2 - (N - (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノ) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド。

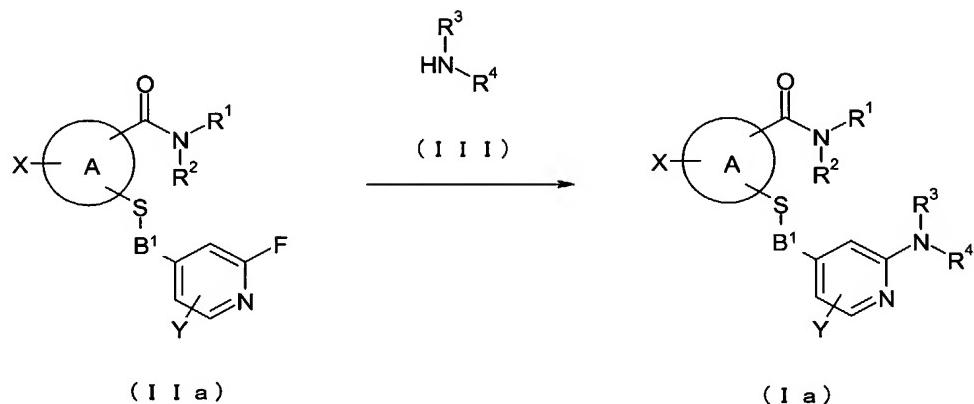
本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例〔製造例の項〕で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されているH a Iはハロゲン原子を、B o cはt e r t -ブトキシカルボニル基を、T B Sはt e r t -ブチルジメチルシリル基を示す。下記の式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>に酸素原子、窒素原子、硫黄原子等が含まれる場合には汎用される方法で保護、脱保護することが出来る。

本発明化合物の製造方法は、以下に示す方法に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

1) 本発明化合物 (I a) (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がアルキル、アリール、水素原子等) は、合

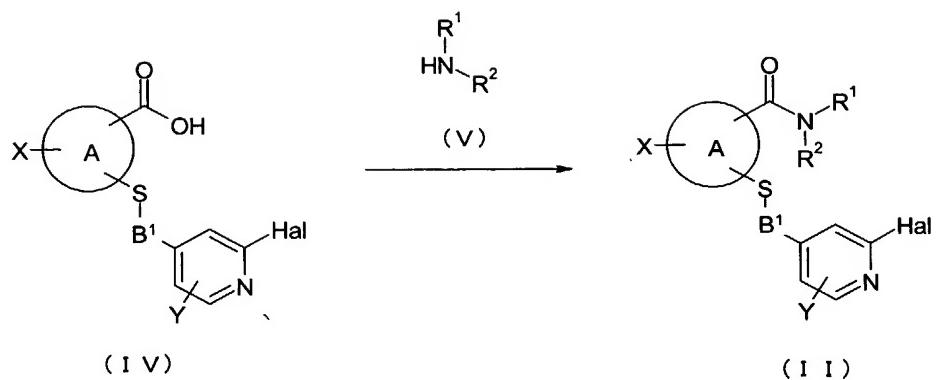
成経路 1 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物（I a）は、化合物（II a）とアミン（III）を、無溶媒又はトリプチルアミン等の有機溶媒中、100°Cから200°Cで、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路 1



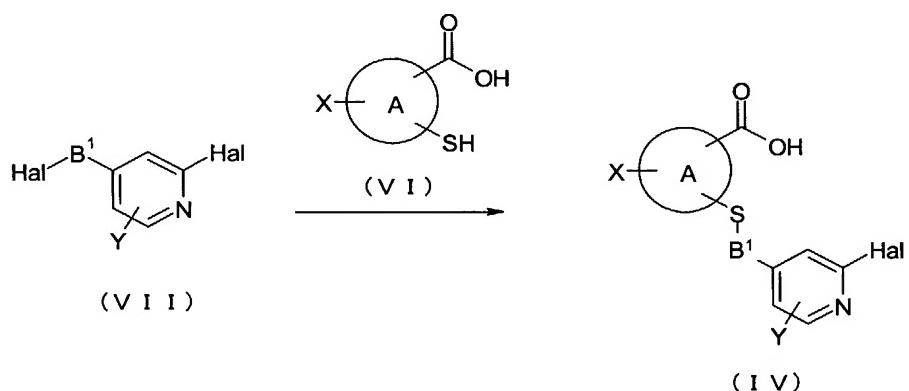
化合物（II a）を含む化合物（II）（H a I が F, Cl, Br）は、合成経路 1-1 に従い製造することができる。すなわち、化合物（II）は、化合物（IV）とアミン（V）を、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド（以下、『DMF』とする）等の有機溶媒中、N, N' - ジシクロヘキシカルボジイミド（以下、『DCC』とする）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロfosfate（以下、『HATU』とする）、N-ベンジル-N' - シクロヘキシカルボジイミドポリマー-バウンド等の縮合剤、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、室温から50°Cで、1時間から24時間反応させることにより得ることができます。

### 合成経路 1-1



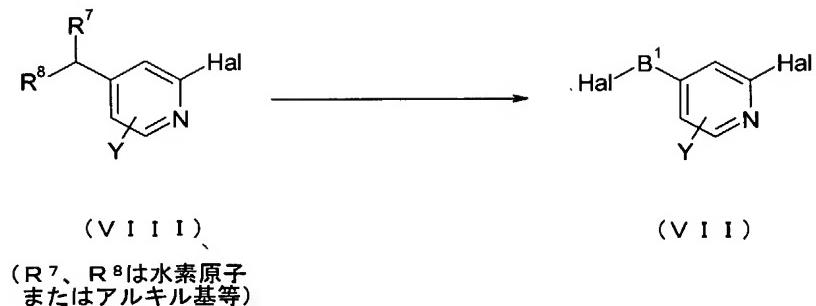
化合物（IV）は、合成経路1-2に従い製造することができる。すなわち、化合物（IV）は、化合物（VI）と化合物（VII）を、DMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0°Cから室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 1 - 2



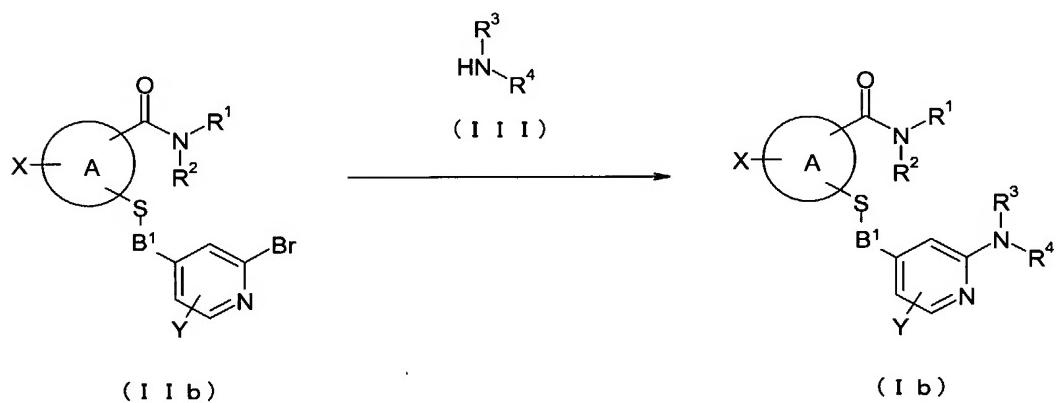
化合物(VIII)は、合成経路1-3に従い製造することができる。すなわち、化合物(VIII)は、化合物(IV)を、アセトニトリル等の有機溶媒中、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤及びN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、加熱還流下で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。下記の合成経路中で使用されているR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は水素原子、アルキル基等を示す。

## 合成経路 1－3



2) 本発明化合物 (I b) (R<sup>3</sup>がアルキル、アリール、水素原子、R<sup>4</sup>がアルキル、アリール、水素原子、C OR<sup>5</sup>、CON R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>等) は、合成経路 2 に従い製造することができる。すなわち合成経路 1－1 で得られる化合物 (I I b) を酢酸パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等の遷移金属触媒と炭酸セシウム等の塩基、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン等の触媒配位子の存在下、アミン、アミド又はウレアである (I I I) と 1, 4-ジオキサン等の有機溶媒中、80°Cから150°Cで、1時間から12時間反応させることにより得ることが出来る。

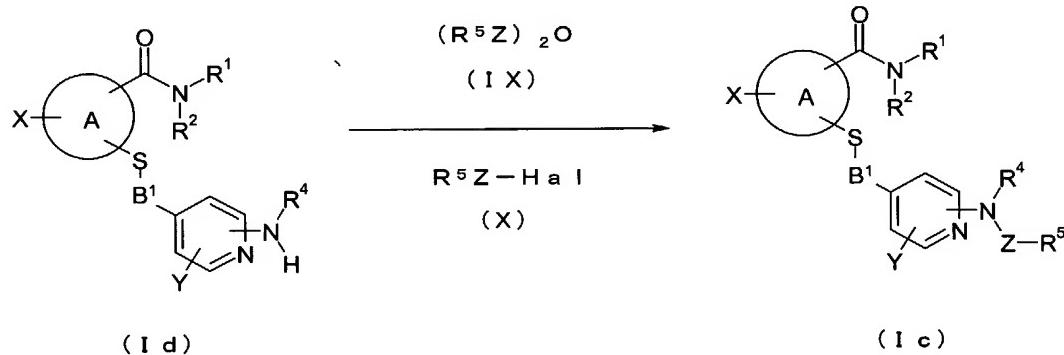
## 合成経路 2



3) 本発明化合物 (I c) (ZがCO、SO<sub>2</sub>等) は、合成経路 3 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I c) は、本発明化

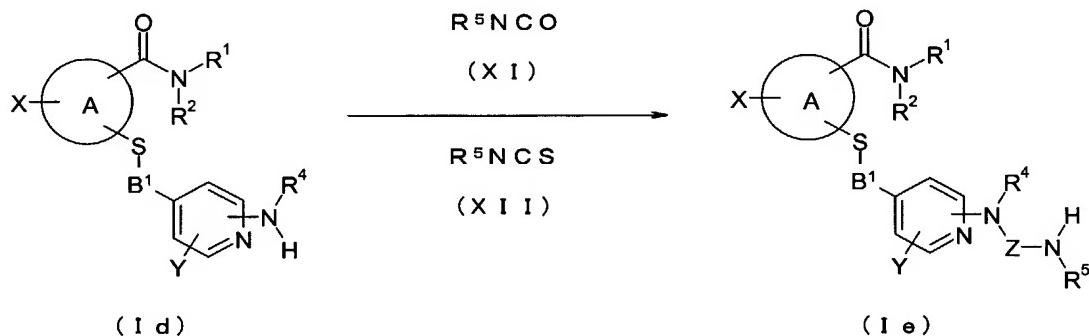
合物（I d）と無水酢酸等の酸無水物（IX）又はピバロイルクロリド等の酸ハロゲン化物（X）を、ピリジン等の有機溶媒中、0°Cから80°Cで、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路3



4) 本発明化合物（I e）（ZがCO、CS等）は、合成経路4に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物（I e）は、本発明化合物（I d）とイソシアニ酸n-プロピル等のイソシアニ酸エステル（XI）又はイソチオシアニ酸メチル等のイソチオシアニ酸エステル（XII）と、DMF等の有機溶媒中、室温から100°Cで、1時間から12時間反応させることにより得ることができます。

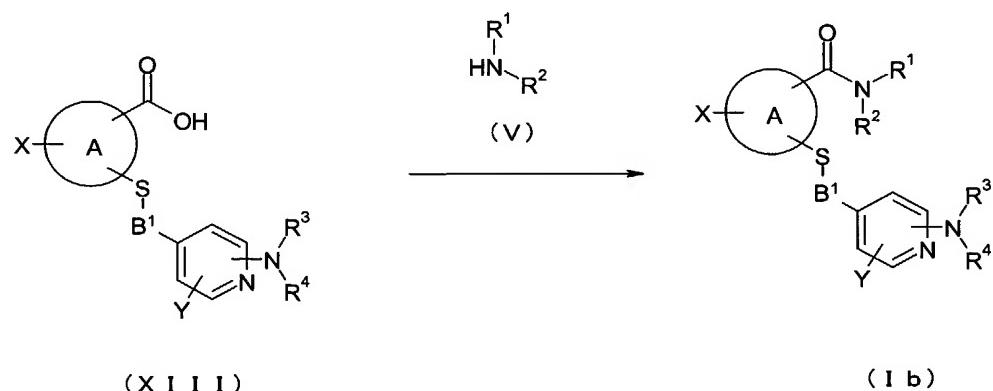
### 合成経路4



5) 本発明化合物（I b）（ $\text{R}^3$ がアルキル、アリール、水素原子、 $\text{R}^4$ がアルキル、アリール、水素原子、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 等）は、合成経

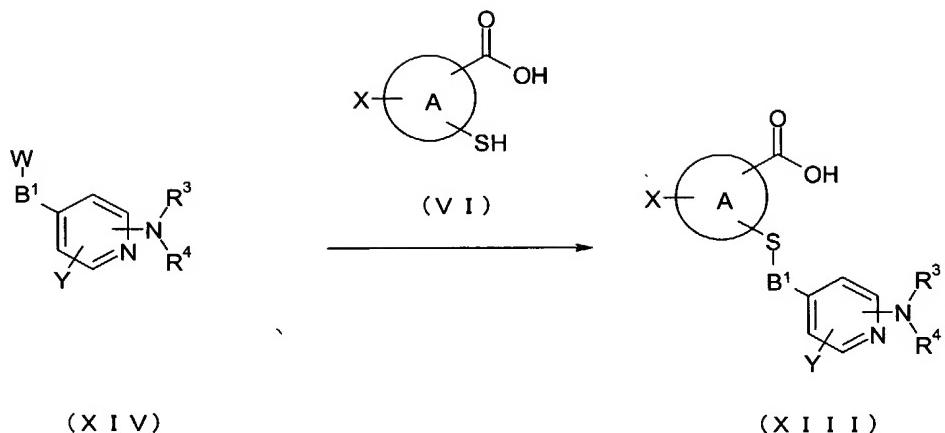
路 5 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物（I b）は、化合物（X III I）とアミン（V）を、塩化メチレン、DMF等の有機溶媒中、DCC、HATU、N-ベンジル-N'-シクロヘキシリカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から50°Cで、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 5



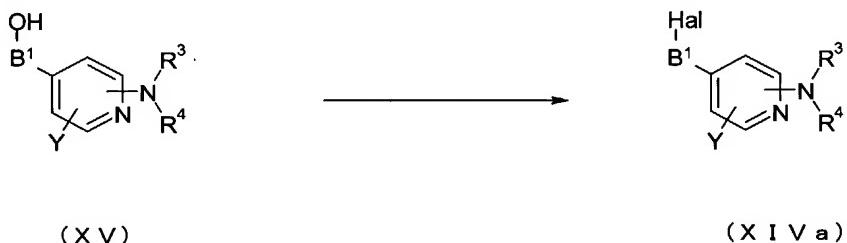
化合物（X III I）は、合成経路 5 – 1 に従い製造することができる。すなわち、化合物（X III I）は、化合物（VI）と化合物（X IV）（Wがハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基）を、DMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0°Cから室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができます。

#### 合成経路 5 – 1



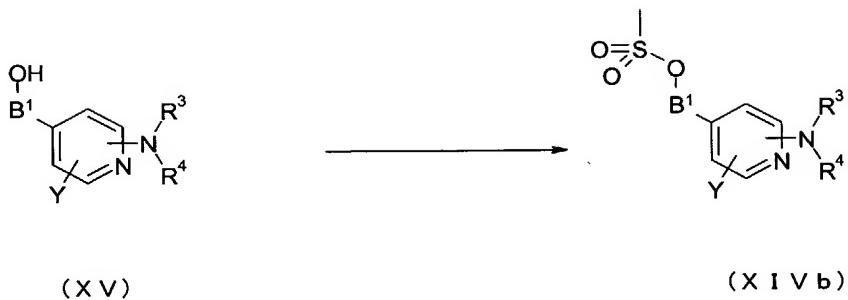
化合物(XIVa)は合成経路5-2に従い製造することができる。すなわち、化合物(XIVa)は、化合物(XV)と四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤を、塩化メチレン等の有機溶媒中、0°Cから室温で、1時間から4時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路 5 - 2



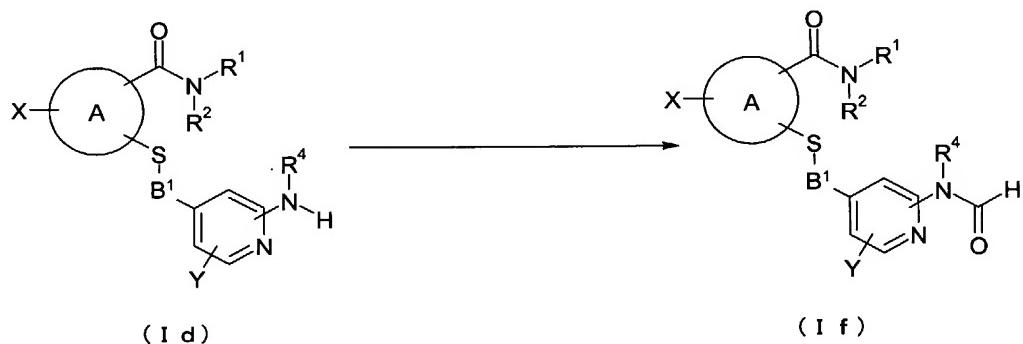
化合物(XIVb)は合成経路5-3に従い製造することができる。すなわち、化合物(XIVb)は、化合物(XV)と塩化メタンスルホニルを、塩化メチレン等の有機溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、0°Cから室温で、30分間から3時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 5 - 3



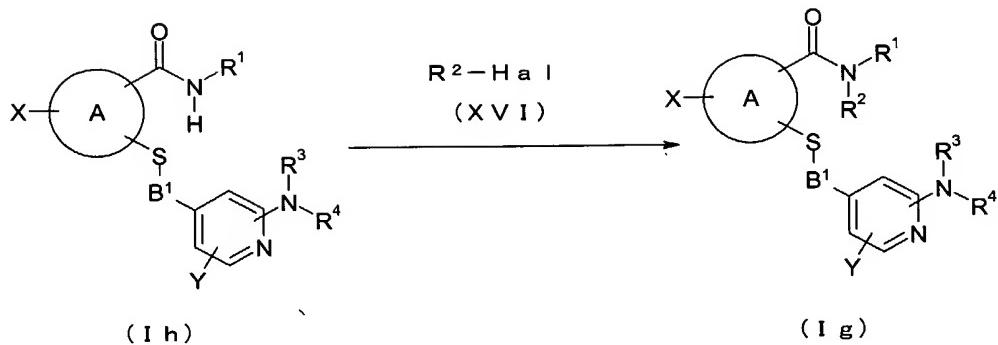
6) 本発明化合物(Ⅰf)は、合成経路6に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(Ⅰf)は、本発明化合物(Ⅰd)とN-ホルミルベンゾトリアゾール等のホルミル化剤を、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、加熱還流下で、3時間から24時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 6



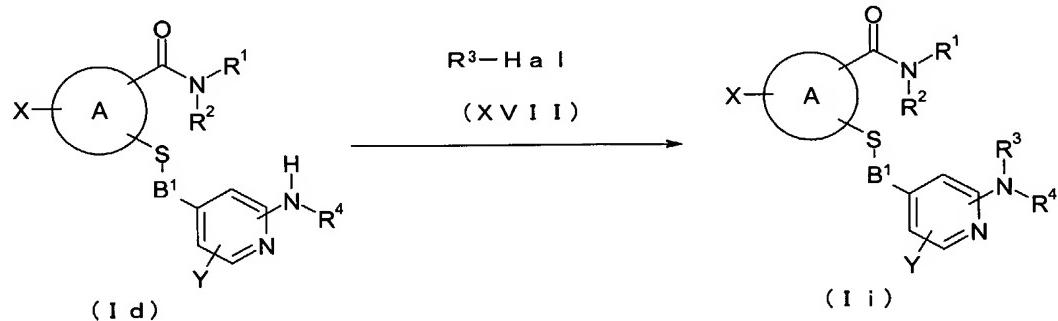
7) 本発明化合物(Ig) (R<sup>2</sup>がアルキル等)は、合成経路7に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(Ig)は、本発明化合物(Ih)とR<sup>2</sup>-ハライド(XVI) (R<sup>2</sup>がアルキル等)をテトラヒドロフラン、DMF等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、0°Cから室温で、30分間から3時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 7



8) 本発明化合物 (I i) は、合成経路 8 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I i) は、本発明化合物 (I d) と  $R^3\text{-ハライド}$  (XVII) ( $R^3$ が置換若しくは無置換アリール等) をテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の有機溶媒中、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (O) 等の遷移金属触媒とトリフェニルホスフィン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン等の触媒配位子と炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、50°Cから120°Cで、3時間から24時間反応させることにより得ることができる。

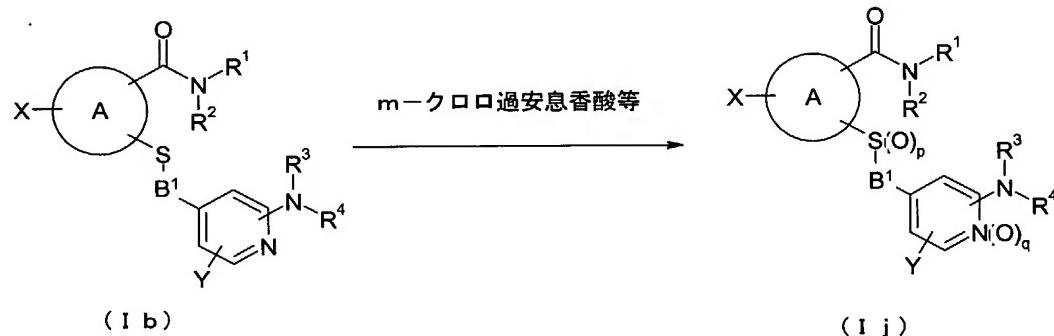
#### 合成経路 8



9) 本発明化合物 (I j) ( $p = 0, 1$  又は  $2, q = 0$  又は  $1$ ) は、合成経路 9 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I b) ( $R^3$ がアルキル、アリール、水素原子、 $R^4$ がアルキル、アリール、水

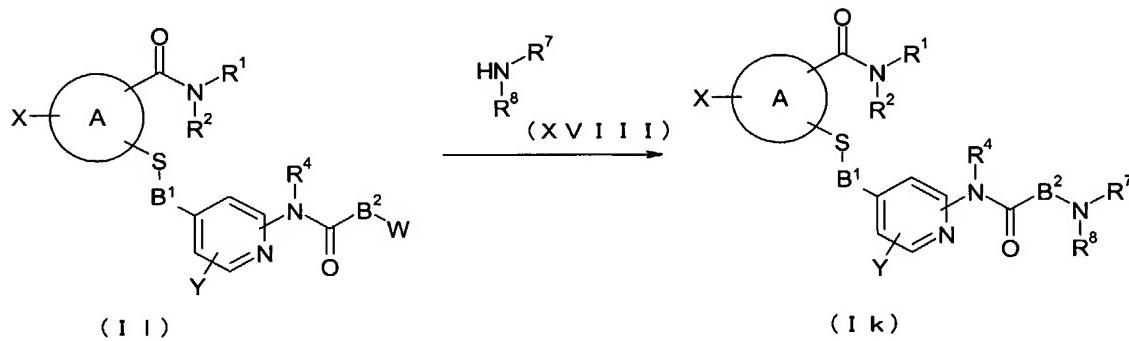
素原子、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 等) 中の硫黄原子あるいは窒素原子が酸化された本発明化合物 (I j) は、本発明化合物 (I b) をクロロホルム等の有機溶媒中、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素等の酸化剤存在下、0°Cから室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路 9



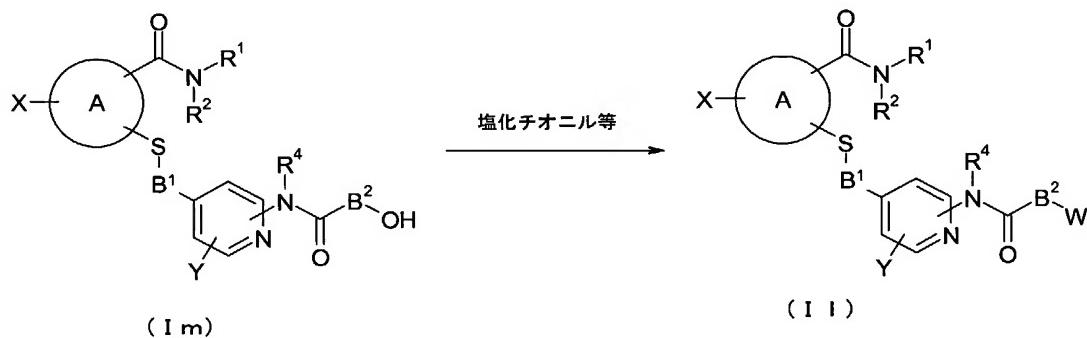
10) 本発明化合物 (I k) ( $\text{B}^2$ がアルキレン等、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ がアルキル、水素原子等) は、合成経路 10 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I k) は、本発明化合物 (I i) ( $\text{B}^2$ がアルキレン等、Wがハロゲン原子等) とアミン (XVIII) を、無溶媒又はDMF、メタノール等の有機溶媒中、室温から100°Cで、10分間から12時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路 10



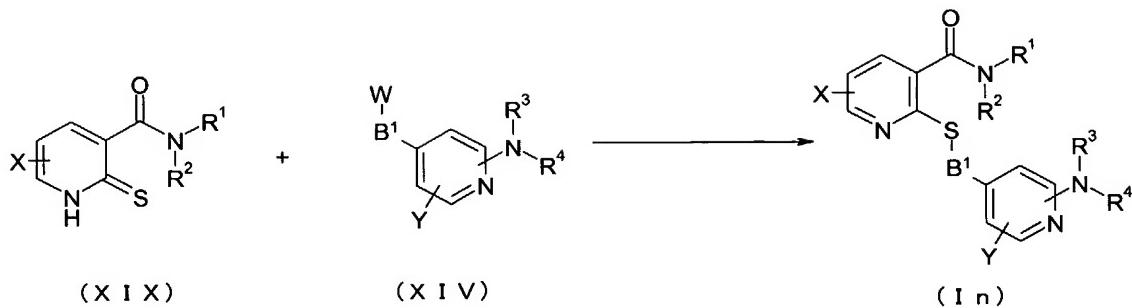
11) 本発明化合物(II)(B<sup>2</sup>がアルキレン等)は、合成経路11に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(II)は、本発明化合物(I m)と塩化チオニル等のハロゲン化剤を、塩化メチレン等の有機溶媒中、0°Cから50°Cで、10分間から12時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路11



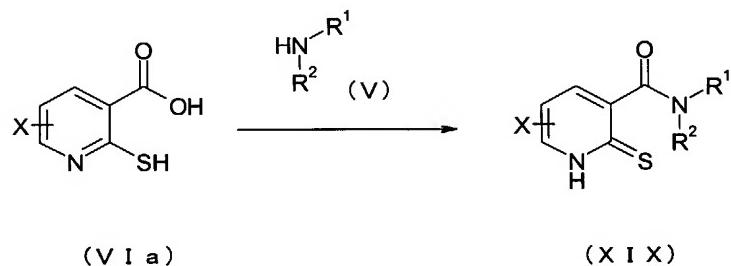
12) 本発明化合物(II n)(R<sup>3</sup>がアルキル、アリール、水素原子等、R<sup>4</sup>がアルキル、アリール、水素原子、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>等)は、合成経路12に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(II n)は、化合物(XIX)と化合物(XIV)(Wが臭素原子、メタノスルホニルオキシ基等の脱離基)をDMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0°Cから50°Cで、30分間から24時間反応させることにより得ることができる。

### 合成経路12



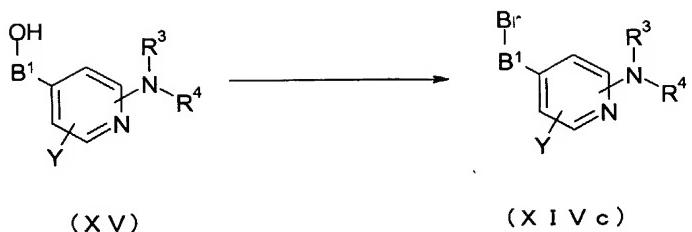
化合物 (X IX) は、合成経路 12-1 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (X IX) は、アミン (V) と化合物 (V I a) を、DMF 等の有機溶媒中、DCC、HATU、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、0°C から 50°C で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 12-1



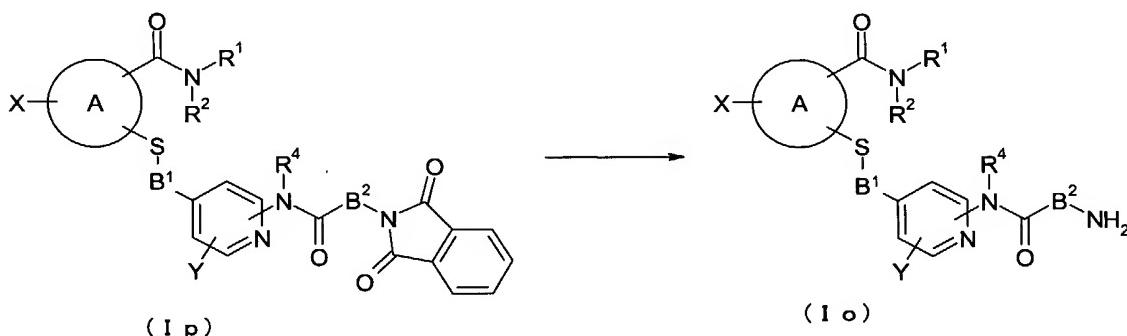
化合物 (X IV c) は、合成経路 12-2 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (X IV c) は、化合物 (X V) と臭化水素酸水溶液等のハロゲン化剤を、水もしくは塩化メチレン、DMF 等の有機溶媒中、0°C から 100°C で、3 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

#### 合成経路 12-2



13) 本発明化合物(Io) (B<sup>2</sup>がアルキレン等)は、合成経路13に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(Io)は、本発明化合物(Ip)とヒドラジン1水和物もしくは水酸化ナトリウム水溶液等の塩基存在下、メタノール、1,4-ジオキサン等の有機溶媒中、室温から100°Cで、1時間から24時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 1 3



本発明化合物の有用性を見出すため、以下1～4. の薬理試験を実施し、本発明化合物の薬理効果を評価した。その詳細については、後述の実施例[薬理試験の項]で説明するが、本発明化合物は1. の薬理試験(in vitro)において、優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を見出すとともに、血管透過性の亢進阻害が示唆された。さらに、本発明化合物は具体的な疾患モデル動物を用いた2～4. の薬理試験(in vivo)において、優れた腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用及び脈絡膜血管新生阻害効果を示し、血管新生及び／又は血管透過性亢進が関与する具体的な疾患の治療剤として有用であることを見出し

た。

### 1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の *in vitro* における血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つである VEGF 誘発 HUVEC 増殖反応評価系（尚、 HUVEC は、正常ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞を意味する）を用いて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を実施した。

### 2. 抗癌効果の評価試験

薬物の *in vivo* における抗癌効果を評価する汎用される方法の一つであるマウス担癌モデルを用いて、本発明化合物の腫瘍増殖抑制作用試験を実施した。

### 3. 抗関節炎効果の評価試験

薬物の *in vivo* における抗関節炎効果を評価する汎用される方法の一つであるラットアジュバント関節炎モデルを用いて、本発明化合物の足浮腫抑制作用試験を実施した。

### 4. 脈絡膜血管新生阻害効果の評価試験

薬物の *in vivo* における脈絡膜血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つであるラット脈絡膜血管新生モデルを用いて、本発明化合物の新生血管発現試験を実施した。

以上、1～4. より、本発明化合物は、血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤として有用なものであり、具体的には、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化の治療剤として非常に有用なものである。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤は通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0.0001%～10% (w/v) 、好ましくは0.01%～5% (w/v) の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

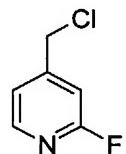
以下に本発明化合物の製造例、製剤例、薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### [製造例]

##### 参考例 1

###### 4-クロロメチル-2-フルオロピリジン（参考化合物 1-1）

室温下、2-フルオロ-4-ピコリン（5.0 g、45 mmol）のアセトニトリル（25 mL）溶液にN-クロロコハク酸イミド（8.8 g、66 mmol）、酢酸（0.15 mL）及び過酸化ベンゾイル（220 mg、0.91 mmol）を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に水（200 mL）を加え、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水（200 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣にヘキサン／酢酸エチル（1：1）を加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮し、標記参考化合物 6.5 g を粗生成物として得た。



###### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.83 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物 1-1 の製造方法に準じ、参考化合物 1-2 を得た。

### 2-ブロモ-4-クロロメチルピリジン（参考化合物 1-2）

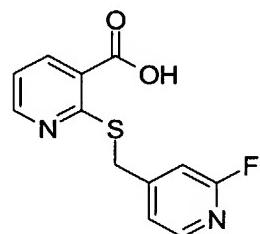
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.51 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

### 参考例 2

#### 2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸（参考化合物 2-1）

氷冷下、4-クロロメチル-2-フルオロピリジン（参考化合物 1-1, 5.5 g, 38 mmol）及び2-メルカプトニコチン酸（6.2 g, 40 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（40 mL）溶液にトリエチルアミン（7.0 mL, 50 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（50 mL）を加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液（100 mL）で抽出した。水層を1N塩酸でpH 5とし、析出した結晶をろ取した。その結晶を減圧下、80°Cで乾燥し、標記参考化合物 5.3 g を褐色固体として得た（收率 53%）。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  4.43 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 14.60 (br s, 1H)

以下、参考化合物1-2、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物2-1の製造方法に準じ、参考化合物2-2を得た。

### 2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物2-2)

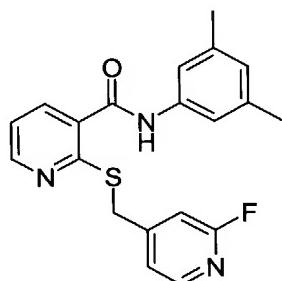
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  4.37 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.4, 0.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.9, 0.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 13.55 (s, 1H)

### 参考例3

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-1)

室温下、2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジ

ン-3-カルボン酸（参考化合物2-1, 1.5 g, 5.7 mmol）、3,5-キシリジン（0.90 g, 7.4 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.0 mL, 11.1 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液にO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロfosfato（3.0 g, 7.9 mmol）を加え、12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（30 mL）を加え、飽和食塩水（50 mL）で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物0.91 gを無色固体として得た（収率44%）。



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

以下、参考化合物2-1、2-2、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物3-1の製造方法に準じ、参考化

合物3-2~7を得た。

2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-2)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.98-2.06(m, 2H), 2.79-2.90(m, 4H), 4.46(s, 2H), 7.16-7.20(m, 2H), 7.29(dd, J = 7.3, 4.9Hz, 1H), 7.38(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.95(dd, J = 7.3, 1.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.58(dd, J = 4.9, 1.5Hz, 1H), 10.35(s, 1H)

2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-3)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.47(s, 2H), 7.18(s, 1H), 7.32(dd, J = 7.6, 4.9Hz, 1H), 7.35-7.40(m, 3H), 7.81(d, J = 8.2Hz, 2H), 8.00(dd, J = 7.6, 1.8Hz, 1H), 8.13(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.61(dd, J = 4.9, 1.8Hz, 1H), 10.67(s, 1H)

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-4)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.26 (s, 6 H), 4.41 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 7.47 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.32 (s, 1 H)

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-5)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2 H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H)

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-6)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2

H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H)

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-7)

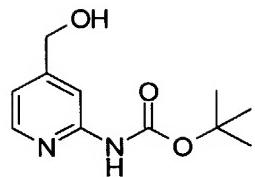
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.41 (s, 2H), 7.16 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H)

#### 参考例4

(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イル)メタノール(参考化合物4-1)

室温下、(2-アミノピリジン-4-イル)メタノール(3.0g, 24mmol)のtert-ブタノール(60mL)溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(7.1g, 32mmol)を加え、12時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮後、得られた残渣に酢酸エチル(20mL)を加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物3.6gを無色結晶として得た(収率60%)。



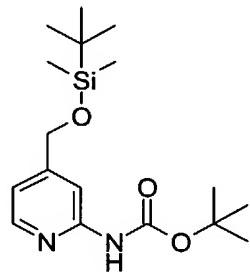
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.56 (s, 9H), 1.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

### 参考例 5

2-tert-butyl-4-(tert-butylcarbamoyl)pyridine (参考化合物 5-1)  
メタノール (参考化合物 4-1, 6.2 g, 28 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に、イミダゾール (2.1 g, 31 mmol) 及び塩化 tert-butylsilyl (4.4 g, 29 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (750 mL) と飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、

標記参考化合物 9.0 g を無色固体として得た (収率 96%)。

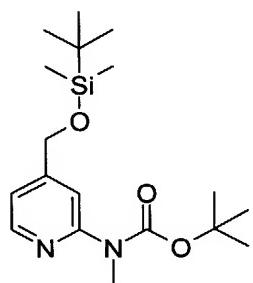


<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H)

### 参考例6

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン（参考化合物6-1）

60%水素化ナトリウム（310mg, 7.6mmol）をヘキサン（5.0mL）で洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド（20mL）に懸濁させた。氷冷下、その懸濁液に2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン（参考化合物5-1, 1.3g, 3.7mmol）を15分間かけて滴下し、さらに、ヨウ化メチル（2.4mL, 39mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。反応懸濁液に水（70mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。有機層を飽和重曹水（50mL）と飽和食塩水（100mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、標記参考化合物を含む混合物1.4gを橙赤色油状物として得た。

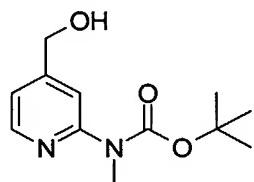


<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)  
), 3.39 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.01 (d, J  
= 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.31 (d, J  
= 5.2 Hz, 1H)

## 参考例 7

[2-(N-tert-butylsilyl)-N-methylamino]ピリジン-4-イル]メタノール（参考化合物7-1）

室温下、2-(N-tert-butylsilyl)-N-methylamino)-4-(tert-butylsilyl)メチルシリルオキシメチル)ピリジン（参考化合物6-1, 1.4g, 3.7mmol）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド3水和物（1.3g, 4.2mmol）のテトラヒドロフラン（20mL）溶液を5分間かけて加え、さらに15分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（50mL）及び水（100mL）を加えて分配し、さらに、その水層を酢酸エチル（50mL）で抽出した。それらの有機層を合わせて飽和食塩水（100mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物450mgを赤褐色油状物として得た（収率50%）。



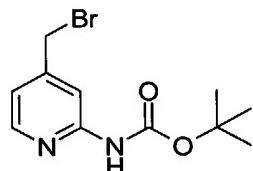
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.53 (s, 9H), 1.93 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.73 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H)

### 参考例 8

4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン  
(参考化合物 8-1)

氷冷下、(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) メタノール (参考化合物 4-1, 690mg, 3.1mmol) の塩化メチレン (20mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (970mg, 3.7mmol) 及び四臭化炭素 (1.5g, 4.6mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30mL) を加え、飽和重曹水 (20mL) と飽和食塩水 (20mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体を酢酸エチルでろ取し、標記参考化合物 550mg を無色固体として得た (収率 62%)。



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.54 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H)

以下、参考化合物 7-1、市販化合物及び既知化合物から選択される

化合物を使用し、参考化合物 8-1 の製造方法に準じ、参考化合物 8-2~3 を得た。

4-ブロモメチル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン(参考化合物 8-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.48 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

4-ブロモメチル-2-フタロイルアミノピリジン(参考化合物 8-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

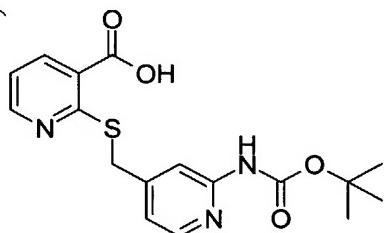
$\delta$  4.48 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

### 参考例 9

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物 9-1)

氷冷下、4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン(参考化合物 8-1, 500mg, 1.7mmol)と2-メルカプトニコチン酸(270mg, 1.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液にトリエチルアミン(0.75mL, 5.4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(20mL)

L) を加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液(50mL)で抽出した。水層を1N塩酸でpH5とし、析出する結晶をろ取した。その結晶を減圧下、60°Cで乾燥し、標記参考化合物56.0mgを無色結晶として得た(収率88%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.46 (s, 9H), 4.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H)

以下、参考化合物8-2、8-3、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物9-1の製造方法に準じ、参考化合物9-2~6を得た。

2-[2-(N-tert-butylsulfonyl)-4-ethylmethyl]pyridine-3-carboxylic acid (参考化合物9-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.40 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.

2.7 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.21–8.26 (m, 2H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 13.49 (br s, 1H)

2-(2-フタロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物9-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.46 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91–8.00 (m, 4H), 8.23 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 13.55 (br s, 1H)

2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物9-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.39 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.52 (br s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)安息香酸(参考化合物9-5)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.47 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H)

3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)チオフェン-2-カルボン酸(参考化合物9-6)

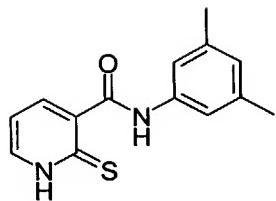
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.47 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 13.04 (br s, 1H)

参考例10

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-1)

氷冷下、2-メルカプトニコチン酸(90g, 0.58mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(660mL)に懸濁させ、カルボニルジイミダゾール(110g, 0.70mol)を加え室温で2時間攪拌した。水(5.4mL)を加え40分間攪拌した後、3,5-キシリジン(76mL, 0.61mol)を加え、60°Cで16時間攪拌した。放冷後、水(1.3L)を加え析出する固体を濾取し、減圧下45°Cに加熱して乾燥することにより、標記参考化合物130gを黄色固体として得た(収率89%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.27 (s, 6 H), 6.77 (s, 1 H), 7.10 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 8.03 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H), 14.18 (s, 1 H)

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物10-1の製造方法に準じ、参考化合物10-2～10を得た。

2-チオキソ-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物10-2）

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.08 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 12.91 (s, 1 H), 14.19 (s, 1 H)

N-(4-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物10-3）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  7.08 (dd, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 14.19 (s, 1H)

N-(インダン-5-イル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.98-2.06 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 12.93 (s, 1H), 14.18 (s, 1H)

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.28 (s, 9H), 7.09 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 14.19 (s, 1H)

N-(3-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-6)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.32(s, 3H), 6.95(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10(dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.55(m, 2H), 8.03(dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 8.54(dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 12.91(s, 1H), 14.19(s, 1H)

2-チオキソ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-7)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.09(dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04(dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.47(dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 13.04(s, 1H), 14.20(br s, 1H)

N-(3-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-8)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.08(dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96(t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03(dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.46(dd, J = 7.6, 1.

8 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H), 14.19 (br s, 1 H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.09 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H), 14.18 (s, 1 H)

N-(イソキノリン-3-イル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-10)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

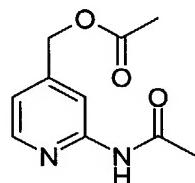
δ 7.15 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.08-8.10 (m, 2 H), 8.69-8.72 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 13.71 (s, 1 H), 14.24 (s, 1 H)

### 参考例 11

4-アセトキシメチル-2-アセチルアミノピリジン(参考化合物11-1)

氷冷下、(2-アミノピリジン-4-イル)メタノール(5.0g, 40mmol)をピリジン(20mL)に懸濁させ、無水酢酸(11m

L, 120 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150mL)を加え、水(150mL)、飽和重曹水(150mL)、飽和食塩水(150mL)で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をヘキサンを用いて濾取し、減圧下40°Cに加熱して乾燥することにより、標記参考化合物6. 7gを無色固体として得た(収率79%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H)

## 参考例12

(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)メタノール(参考化合物12-1)

氷冷下、4-アセトキシメチル-2-アセチルアミノピリジン(参考化合物11-1, 6.6g, 32mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(19mL, 38mmol)を滴下した。室温で40分間攪拌した後、水(100mL)を加え、酢酸エチル(80mL)で6回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いてろ取し、減圧下40°Cに加熱して乾燥すること

により、標記参考化合物 4. 5 g を無色固体として得た（収率 8 6 %）。



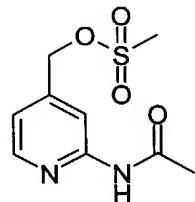
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.08 (s, 3H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H)

### 参考例 13

2-アセチルアミノ-4-メタンスルホニルオキシメチルピリジン（参考化合物 13-1）

氷冷下、(2-アセチルアミノピリジン-4-イル) メタノール（参考化合物 12-1, 1.0 g, 6.0 mmol）の無水テトラヒドロフラン溶液 (9.0 mL) にトリエチルアミン (1.7 mL, 12 mmol) と塩化メタンスルホニル (0.70 mL, 9.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (3.0 mL) を加え 20 分間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL) で 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をヘキサンを用いてろ取し、減圧下 40°C で乾燥することにより、標記参考化合物 1.3 g を黄白色固体として得た（収率 87%）。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

#### 参考例 14

2-アミノ-4-ブロモメチルピリジン 臭化水素酸塩（参考化合物 14-1）

室温下、(2-アミノピリジン-4-イル)メタノール (15 g, 12 mmol) を 47% 臭化水素水溶液 (120 mL, 72 mmol) に懸濁させ、外温 120°C にて 6 時間加熱攪拌した。さらに室温で 15 時間攪拌した後、析出した固体をろ取し酢酸エチルで洗浄した。固体を減圧下乾燥し、標記参考化合物 23 g を灰色固体として得た（収率 71%）。



HBr

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

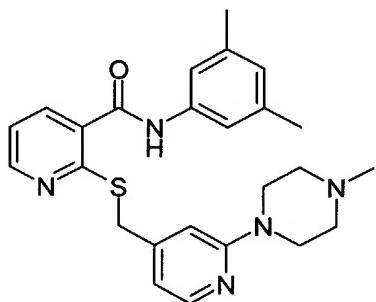
δ 4.69 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.8

H z, 1 H), 8.13 (br s, 2 H), 13.28 (br s, 1 H)

### 実施例 1

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 1-1）

室温下、N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物 3-1, 100 mg, 0.27 mmol）にN-メチルピペラジン(2.0 mL)を加え封管し、150°Cで3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に酢酸エチル(20 mL)を加え、飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体を酢酸エチルでろ取し、標的化合物 39 mg を無色結晶として得た（収率 32%）。



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 6 H), 2.35 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 4.31 (s, 2 H), 6.64 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.28 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1 H), 7.32 (s,

2 H), 7.91 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 10.30 (s, 1 H)

以下、参考化合物3-1～3、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物1-1の製造方法に準じ、化合物1-2～21を得た。

2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.48–0.53 (m, 2 H), 0.73–0.77 (m, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.46 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 5.20 (br s, 1 H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.88–7.91 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H)

2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.13 (s, 6 H), 2.25 (s, 6 H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 3.56 (t, J

= 7. 0 Hz, 2H), 4. 30 (s, 2H), 6. 53 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 6. 60 (s, 1H), 6. 76 (s, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 31 (s, 2H), 7. 90 (dd, J = 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 7. 93 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-4)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2. 32 (s, 6H), 3. 47 (t, J = 4. 9 Hz, 4H), 3. 80 (t, J = 4. 9 Hz, 4H), 4. 40 (s, 2H), 6. 70 (s, 1H), 6. 72 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 6. 82 (s, 1H), 7. 15 (dd, J = 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7. 24 (s, 2H), 7. 76 (s, 1H), 7. 90 (dd, J = 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 10 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 54 (dd, J = 4. 8, 1. 5 Hz, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-5)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 46-1. 60 (m, 6H), 2. 25 (s, 6H), 3. 46 (t, J = 5. 2 Hz, 4H), 4. 30 (s, 2H), 6. 58 (d, J = 6. 1 Hz, 1H), 6. 76 (s, 1H), 6. 82 (s, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz,

1 H), 7.32 (s, 2 H), 7.91 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 10.30 (s, 1 H)

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-6)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.13 (s, 3 H), 2.32 (s, 6 H), 3.46-3.49 (m, 2 H), 3.54-3.56 (m, 2 H), 3.59-3.61 (m, 2 H), 3.70-3.73 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1 H)

2-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9 H), 2.29 (s, 6 H), 3.49 (br s, 8 H), 4.36 (s, 2 H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.08 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.07 (d,

$J = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-8)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.17 (s, 1H), 2.32 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.66 (t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.79 (t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 2H), 4.38 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.63 (dd,  $J = 5.2, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-9)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.43 (s, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.64 (dd,  $J = 5.1, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.24 (s,

2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H)

N-(インダン-5-イル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-10)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.03-2.13 (m, 2 H), 2.85-2.94 (m, 4 H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 6.68-6.72 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H)

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-11)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.09 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.87-2.94 (m, 4 H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.53-3.58 (m, 2 H), 3.59-3.62 (m, 2 H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.72 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H)

s, 1 H), 7.91 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.09  
(m, 1 H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H)  
)

2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-12)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 6.70 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.05 (s, 3 H), 3.44-3.49 (m, 2 H), 3.52-3.57 (m, 2 H), 3.59-3.63 (m, 2 H), 3.68-3.73 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.70-6.73 (m, 2 H), 7.17 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.

7 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-14)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.15-1.21 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.18-3.40 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 6H), 4.03-4.09 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-チオモルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-15)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 2.49-2.56 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1

H), 10.31 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-16)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.14 (m, 1H), 1.37-1.74 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 4.12 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-[2-((2S)-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-17)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.90-2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 4H), 4.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53 (d, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H),

7. 87 (d, J = 5. 4 Hz, 1H), 7. 89 (dd, J = 7. 5, 1. 7 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 32 (s, 1H)

2-[2-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-18)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 75 (m, 1H), 2. 11 (m, 1H), 2. 17 (s, 6H), 2. 25 (s, 6H), 2. 74 (m, 1H), 3. 04 (m, 1H), 3. 28 (m, 1H), 3. 50 (t, J = 8. 5 Hz, 1H), 3. 60 (dd, J = 9. 8, 7. 1 Hz, 1H), 4. 30 (s, 2H), 6. 48 (s, 1H), 6. 54 (dd, J = 5. 1, 1. 2 Hz, 1H), 6. 76 (s, 1H), 7. 27 (dd, J = 7. 8, 5. 0 Hz, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 89-7. 93 (m, 2H), 8. 59 (dd, J = 5. 0, 1. 7 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-19)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2. 32 (s, 6H), 2. 88 (s, 1H), 3. 43 (t, J = 4. 6 Hz, 2H), 3. 74 (t, J = 4. 6 Hz, 2H), 4. 34 (s, 2H), 5. 08 (s, 1H), 6. 52 (s, 1H), 6. 63 (dd, J = 5. 4, 1. 2 Hz, 1H), 6. 81 (d, J = 0. 8 Hz, 1H), 7. 11 (dd, J = 7. 8, 4. 8 Hz, 1H), 7. 24 (s, 2H), 7. 83-7.

9.3 (m, 3H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz,  
1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-n-ペンチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-20)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.86-0.92 (m, 3H), 1.20-1.38 (m, 4H), 1.55-1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 3.18-3.20 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-21)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

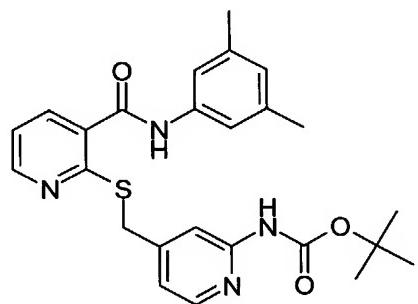
δ 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.57 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.6

, 1. 7 Hz, 1H), 7. 98 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 31 (s, 1H)

## 実施例 2

2-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-1)

室温下、2-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物9-1, 500mg, 1.4mmol)と3, 5-キシリジン(180mg, 1.5mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.72mL, 4.1mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(7mL)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラウロニウムヘキサフルオロfosfato(630mg, 1.7mmol)を加え、12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30mL)を加え、飽和食塩水(50mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物670mgを無色固体として定量的に得た。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

以下、参考化合物9-1～6、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物2-1の製造方法に準じ、化合物2-2～36を得た。

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメ

チルチオ) -N-(インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-4)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-tert-ブチルフェニル) ピリジン-3-カ

## ルボキサミド（化合物2-5）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

## 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物2-6）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)

## 2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物2-7）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.41 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-8)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.41 (s, 9H), 2.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.40 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2

H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-10)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキカルボニル-N-エチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.31 (s, 6H), 3.94 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.04 (d

d, J = 5. 1, 1. 4 Hz, 1H), 7. 14 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 22 (s, 2H), 7. 56 (s, 1H), 7. 86 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 7. 97 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 55 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-12)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 45 (s, 9H), 4. 39 (s, 2H), 7. 03 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 19 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 30 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38 (t, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 59 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 87 (s, 1H), 7. 89 (s, 1H), 7. 99 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 11 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 9. 67 (s, 1H), 10. 64 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 45 (s, 9H), 4. 40 (s, 2H), 7. 05 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 58 (ddd, J = 7. 1, 6. 8, 1. 0 Hz, 1H), 7. 75 (ddd, J = 7. 1, 6.

8. 1. 0 Hz, 1H), 7. 88 (br s, 1H), 7. 98 (d, J = 7. 1 Hz, 1H), 8. 06 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 08 (br s, 1H), 8. 11 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 59 (d, J = 1. 0 Hz, 1H), 9. 19 (s, 1H), 9. 68 (s, 1H), 11. 16 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-14)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 40 (s, 9H), 3. 24 (s, 3H), 4. 42 (s, 2H), 7. 15 (dd, J = 5. 2, 1. 7 Hz, 1H), 7. 30 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 41 (d, J = 8. 9 Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 72 (d, J = 8. 9 Hz, 2H), 7. 98 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 24 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 58 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-15)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 40 (s, 9H), 3. 24 (s, 3H), 4. 43 (s, 2H), 7. 16-7. 18 (m, 2H), 7. 31 (dd, J = 7.

6. 4. 9 Hz, 1H), 7. 38 (t, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 58 (d, J = 9. 3 Hz, 1H), 7. 63 (s, 1H), 7. 88 (t, J = 2. 0 Hz, 1H), 7. 99 (d d, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 24 (dd, J = 5. 0, 0. 6 Hz, 1H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 63 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-16)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 27 (s, 9H), 1. 40 (s, 9H), 3. 24 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 7. 15 (dd, J = 5. 2, 1. 6 Hz, 1H), 7. 29 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 36 (d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 60 (d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 94 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 24 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 37 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-17)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 39 (s, 9H), 3. 24 (s, 3H), 4. 43 (s, 2H), 7. 16 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 58 (t,

$J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (t,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.25 (d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.59–8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)

2-(2-tert-ブキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-18)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.46 (s, 9H), 2.75 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.35–3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.02 (dd,  $J = 4.9, 1.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (dd,  $J = 7.6, 4.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J = 7.6, 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 8.58 (t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1H), 9.68 (s, 1H)

N-(アダマンタン-1-イル)-2-(2-tert-ブキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-19)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.47 (s, 9H), 1.64 (br s, 6H), 2.03 (br s, 9H), 4.35 (s, 2H), 7.03 (dd,  $J =$

5. 4, 1. 5 Hz, 1H), 7. 17 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 67 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 7. 85 – 7. 92 (m, 2H), 8. 11 (d, J = 5. 4 Hz, 1H), 8. 48 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 9. 68 (s, 1H)

2-[2-(N-tert-butylsilylcarbamoyl)-N-methylamino]pyridin-4-ylmethylthio]-N-(3,5-dimethylphenyl)-N-methylpyridin-3-carbonyl amide (Compound 2-20)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 44 (s, 9H), 2. 04 (s, 6H), 3. 25 (s, 3H), 3. 32 (s, 3H), 4. 43 (s, 2H), 6. 73 – 6. 78 (m, 3H), 6. 98 (m, 1H), 7. 10 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 7. 41 (m, 1H), 7. 67 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 33 (m, 1H)

N-(3,5-dimethylphenyl)-2-(2-furyl)pyridin-4-ylmethylthio]pyridin-3-carbonyl amide (Compound 2-21)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 25 (s, 6H), 4. 50 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 29 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 56 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 7. 61 (s, 1H), 7. 94 – 8. 00 (m, 5H), 8. 52 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 32 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-22)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.43 (s, 2H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)

2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-23)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.43 (s, 2H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)

2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-

イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-24)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド(化合物2-25)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンザミド(化合物2-26)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド(化合物2-27)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド(化合物2-28)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.44 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド(化合物2-29)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ベンザミド(化

合物 2-30)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ベンザミド(化合物 2-31)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.44 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド(化合物 2

— 3 2 )

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.22 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9 Hz, 1H), 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)

3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物2-33)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-34)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.46 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 4.37 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.

2.3 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.10–8.12 (m, 2H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.09 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-35)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-36)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

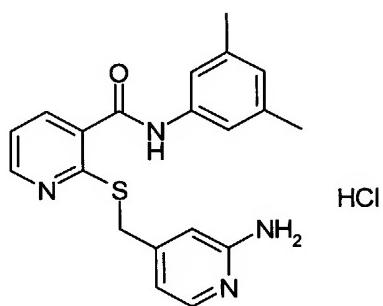
δ 1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.

9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H),  
 , 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.  
 61 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H)  
 , 10.79 (s, 1H)

### 実施例 3

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3カルボキサミド 1塩酸塩（化合物3-1）

室温下、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3カルボキサミド（化合物2-1、420mg、0.90mmol）の1,4-ジオキサン（5.0mL）溶液に4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液（5.0mL）を加え、12時間攪拌した。反応溶液にエタノール（6.0mL）を加え、析出した固体をろ取した。その固体を減圧下、60°Cで乾燥し、標的化合物320mgを無色結晶として得た（収率88%）。



もしくは以下の方法によって化合物3-1の遊離塩基を合成することができる。

氷冷下、N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-チオキソ-1,2

ージヒドロピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物 10-1, 10.0 g, 0.39 mol）と 2-アミノ-4-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩（参考化合物 14-1, 11.0 g, 0.40 mol）を N,N-ジメチルホルムアミド（84.0 mL）に溶解した後、トリエチルアミン（16.0 mL, 1.2 mol）を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応液を水（2.5 L）に注ぎ、析出した固体を濾取し、減圧下 45°C に加熱して乾燥することにより、標的化合物の遊離塩基を 14.0 g を淡黄色固体として定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.26 (s, 6 H), 4.44 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.97 (br s, 2 H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H), 13.40 (br s, 1 H)

以下、化合物 2-1～36、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物 3-1 の製造方法に準じ、化合物 3-2～37 を得た。

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩（化合物 3-2）

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 2.87 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.89 (d, J = 6.7 Hz,

1 H), 7.00–7.03 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 13.33 (br s, 1 H))

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物3-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.91–2.05 (m, 2 H), 2.81–2.90 (m, 4 H), 4.40 (s, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.00–8.05 (m, 3 H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 13.50 (br s, 1 H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物3-4)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (s, 9 H), 4.40 (s, 2 H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d,

$J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 10.44 (s, 1H), 13.42 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-5)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.42 (s, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.89 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02-8.16 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 10.70 (s, 1H), 13.71 (br s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-6)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.26 (s, 6H), 2.91 (d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 3H), 4.41 (s, 2H), 5.98 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (s, 2H), 7.81 (d,  $J = 7.7$

H z, 1 H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 13.48 (br s, 1 H)

N-(インダン-5-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  1.98-2.06 (m, 2 H), 2.81-2.87 (m, 4 H), 2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 6.87 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 13.43 (br s, 1 H)

2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-8)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 6.87 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.80-7.

8.5 (m, 3H), 8.07 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.90 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.41 (s, 2H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.06 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-10)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.25 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, J

= 4. 8, 1. 8 Hz, 1H), 10. 67 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.41 (s, 2H), 6.88 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.04 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.64 (br s, 1H)

N-(3,5ジメチルフェニル)-2-(2エチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3カルボキサミド(化合物3-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.15-3.22 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H)

0. 30 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリ  
ン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-13)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.25 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.9, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 11.15 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-14)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.71 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.46-6.49 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-15)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.71(d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.26(s, 2H), 6.42-6.49(m, 3H), 7.18(ddd, J = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89(t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.60(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.65(s, 1H)

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-16)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.27(s, 9H), 2.71(d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.25(s, 2H), 6.40-6.49(m, 3H), 7.28(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39(s, 1H)

N-(イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-17)

)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.71 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.39–6.50 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.58–8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)

N-(アダマンタン-1-イル)-2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-18)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.65 (br s, 6H), 2.04 (br s, 9H), 4.36 (s, 2H), 6.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 13.34 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド 2塩酸塩(化合物3-19)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.50–4.30 (m, 8H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.20 (s, 2H), 10.35 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド 1塩酸塩(化合物3-20)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (br s, 2H), 10.21 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド 1塩酸塩(化合物3-21)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.25 (s, 2H), 6.81 (dd,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 6.

7.7 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 10.51 (s, 1H), 13.33 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-butylphenyl)ベンザミド 1塩酸塩 (化合物3-22)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (s, 9H), 4.25 (s, 2H), 6.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.33 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 10.29 (s, 1H), 13.36 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド 1塩酸塩 (化合物3-23)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.25 (s, 2H), 6.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (br s, 2H), 10.57 (s, 1H), 13.41 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド 1塩酸塩 (化合物3-24)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.27 (s, 2H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 13.51 (br s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド(化合物3-25)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.86 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ベンザミド(化合物3-26)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.32 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ベンザミド(化合物3-27)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.08 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

3-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物3-28)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.10 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.46 (d, J = 5.1 Hz,

1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 9.83 (s, 1 H)

2-(3-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-29)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.30 (s, 6 H), 4.15-4.60 (br s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.86-7.88 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-30)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.15 (s, 6 H), 4.23 (s, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 3 H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.55 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフル

オロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-3  
1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  4.24 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-32)  
)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  1.27 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチル

フェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-33)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.30 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-34)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.25 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-35)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.25 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (s, 1H),  
 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.  
 6, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H),  
 7.72 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J  
 = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz  
 , 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd,  
 J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-3  
 6)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.25 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.45 (s, 1H),  
 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.  
 6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H),  
 7.61 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J  
 = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H),  
 8.02 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1  
 H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.80  
 (s, 1H)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソブロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-37)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

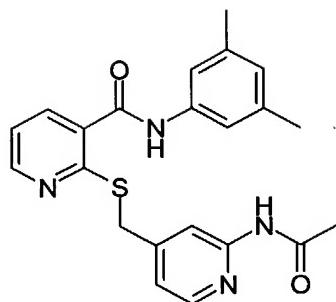
δ 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H),  
 4.24 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (br s, 1H)

, 6. 48 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 00 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 26 (t, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 52 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 77 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 94 (dd, J = 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 10. 40 (s, 1H)

#### 実施例 4

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-1)

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩(化合物3-1、1. 0 g、2. 5 mmol)のピリジン(10 mL)溶液に無水酢酸(1. 0 mL、10 mmol)を加え、4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30 mL)を加え、水(20 mL)と飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体をヘキサン／酢酸エチル(1 : 1)溶液でろ取し、標的化合物770 mgを無色結晶として得た(収率76%)。



もしくは以下の方法によっても合成できる。

氷冷下、窒素雰囲気下でN-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物10-1, 200mg, 0. 77mmol)と2-アセチルアミノ-4-メタンスルホニルオキシメチルピリジン(参考化合物13-1, 190mg, 0. 77mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0. 22mL, 1. 5mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(40mL)を加え、水(30mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒を用いてろ取し、減圧下40°Cで乾燥することにより標的化合物250mgを黄白色固体として得た(収率81%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 05 (s, 3H), 2. 25 (s, 6H), 4. 39 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 09 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 7. 28 (m, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 92 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 15-8. 18 (m, 2H), 8. 57 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 10. 29 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H)

以下、化合物3-1～37、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物4-1の製造方法に準じ、化合物4-2～68を得た。

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, J

= 4. 9 Hz, 1H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H), 11. 97 (br s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチリルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-4)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 06 (d, J = 6. 7 Hz, 6H), 2. 25 (s, 6H), 2. 72 (m, 1H), 4. 40 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 10 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 93 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 17-8. 19 (m, 2H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H), 10. 34 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1. 30 (s, 9H), 2. 32 (s, 6H), 4. 49 (s, 2H), 6. 80 (d, J = 0. 7 Hz, 1H), 7. 07-7. 13 (m, 2H), 7. 29 (s, 2H), 7. 86 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 00 (br s, 1H), 8. 11-8. 15 (m, 2H), 8. 31 (d, J = 0. 7 Hz, 1

H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-6)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 13.99 (br s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-7)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.32 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 11.80 (br s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3

－イソプロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-9)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.97-2.06 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 7.09 (d, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4

## -クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-10)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

## 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

## 2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-12)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.96 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(キノリン-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-14)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-15)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.05 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-16)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-17)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.15-8.17 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化

## 合物 4-18)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 2.23 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.17 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 4-19)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 2.20 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15-8.17 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3

## -メチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-20)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.17 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

## 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-21)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 13.03 (s, 1H)

## 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1

H-インダゾール-6-イル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-22)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.16-8.18 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,4-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-23)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.16-8.17 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3

, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-24)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-25)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4

—n—プロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-26)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-27)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-28)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.95(s, 3H), 3.22(s, 3H), 4.44(s, 2H), 7.30-7.32(m, 2H), 7.38(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.80(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.99(dd, J = 7.6, 1.7Hz, 1H), 8.34(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.60(d, J = 4.9, 1.7Hz, 1H), 10.66(s, 1H)

2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-29)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.27(s, 9H), 1.95(s, 3H), 3.22(s, 3H), 4.43(s, 2H), 7.28-7.30(m, 2H), 7.36(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.60(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.95(d, J = 6.1Hz, 1H), 8.34(dd, J = 5.1Hz, 1H), 8.58(dd, J = 4.9, 1.7Hz, 1H), 10.39(s, 1H)

2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキ

## サミド(化合物4-30)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.58–8.60 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 11.17 (s, 1H)

2-[2-(N-メチル-N-プロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-31)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(3-クロロフェニル)-2-[2-(N-メチル-N-プロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-32)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0. 93 (t, J = 7. 4 Hz, 3H), 2. 22 (q, J = 7. 4 Hz, 2H), 3. 21 (s, 3H), 4. 44 (s, 2H), 7. 19 (ddd, J = 7. 9, 2. 1, 0. 9 Hz, 1H), 7. 31–7. 32 (m, 2H), 7. 39 (t, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 58 (dd, J = 8. 2, 1. 2 Hz, 1H), 7. 89 (t, J = 1. 8 Hz, 1H), 8. 00 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 35 (d, J = 5. 5 Hz, 1H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 64 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2, 2-ジメチルプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-33)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0. 90 (s, 9H), 2. 06 (s, 3H), 3. 04 (d, J = 6. 4 Hz, 2H), 4. 36 (s, 2H), 7. 08 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 7. 21 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 77 (dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 14 (br s, 1H), 8. 16 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 43 (t, J = 6. 4 Hz, 1H), 8. 51 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 40 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピリジン-3-カルボキサミド(

## 化合物 4-34)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.35–3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-35)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24–7.33 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.16–8.19 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.42 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(5

－クロロ－2, 4－ジメトキシフェニル) ピリジン－3－カルボキサミド (化合物 4－36)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-37)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 3H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-38)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.26 (s, 6 H), 2.80 (s, 4 H), 4.48 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.52 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-39)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6 H), 3.65 (s, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.91-7.94 (m, 2 H), 8.13 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H)

2-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-40)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 7.51 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 7.

7.7 – 7.80 (m, 3H), 7.97 (d, J = 6.3 Hz,  
1H), 8.50 (m, 1H), 10.31 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(1-オキソ-3-ブ  
テン-1-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3  
-カルボキサミド(化合物4-41)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 3.16 – 3.20 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.10 – 5.19 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(  
4-クロロフェニル)ベンザミド(化合物4-42)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.17

(d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5ジメチルフェニル)ベンザミド(化合物4-43)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.23 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンザミド(化合物4-44)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.27 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.06 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド(化合物4-45)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド(化合物4-46)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.07 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.43 (s, 1H),

10. 95 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド(化合物4-47)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ベンザミド(化合物4-48)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.1

1 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 10.  
40 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(  
1 H-インダゾール-6-イル)ベンザミド(化合物4-49)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.06 (s, 3 H), 4.25 (s, 2 H), 7.07 (d, J  
= 5.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1  
H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.42 (t,  
J = 7.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz  
, 1 H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.68 (d,  
J = 8.6 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.11  
(s, 1 H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.25  
(s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H),  
12.93 (s, 1 H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2  
, 2-ジメチルプロピル)ベンザミド(化合物4-50)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.91 (s, 9 H), 2.07 (s, 3 H), 3.04 (d, J  
= 6.4 Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 7.05 (dd,  
J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 7.  
6 Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 2 H), 7.40 (d,  
J = 7.6 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 8.18  
(d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.25 (t, J = 6.

4 Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-51)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.27 (s, 9 H), 2.06 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 6.99 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-52)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.04 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 7.01 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.99 (br s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 12.94 (s, 1

H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-53)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.96 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2,2-ジメチルプロピル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-54)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0.85 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 3.01 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.88 (d, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.45 (s, 1

H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-55)。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-56)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-57)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.11 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.44 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物4-58)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.10 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化

合物 4-5 9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 4-6 0)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.35 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェノキシアセチルア

ミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-61)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-62)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.10 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-メタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-63)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.32 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 4H), 7.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

2-(3-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-64)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.19 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 4.31 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48-8.52 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)

N-(4-アセトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-65)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.16–8.18 (m, 2H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-66)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.3, 7.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.16–8.18 (m, 3H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)

2-[2-(4-ヒドロキシカルボニルブチリル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-67)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1. 73 – 1. 82 (m, 2H), 2. 24 (t,  $J$  = 7. 6 Hz, 2H), 2. 25 (s, 6H), 2. 39 (t,  $J$  = 7. 3 Hz, 2H), 4. 39 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 10 (d,  $J$  = 6. 6 Hz, 1H), 7. 28 (dd,  $J$  = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 92 (dd,  $J$  = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 17 (d,  $J$  = 6. 6 Hz, 1H), 8. 17 (s, 1H), 8. 58 (dd,  $J$  = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 31 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H), 12. 04 (br s, 1H)

2-[2-(3, 5-ジオキソモルホリン-4-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-68)

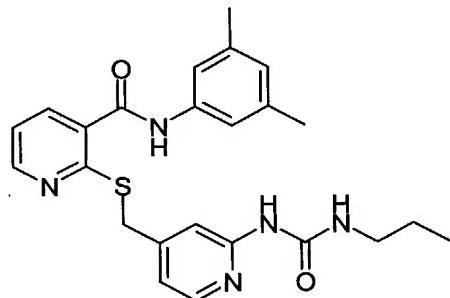
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2. 25 (s, 6H), 4. 48 (s, 2H), 4. 54 (s, 4H), 6. 76 (s, 1H), 7. 29 (dd,  $J$  = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33 (s, 2H), 7. 45 (s, 1H), 7. 53 (d,  $J$  = 4. 9 Hz, 1H), 7. 94 (dd,  $J$  = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 46 (d,  $J$  = 4. 9 Hz, 1H), 8. 57 (dd,  $J$  = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 33 (s, 1H)

### 実施例5

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物5-1)

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-1の遊離塩基、28mg、0.077mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.60mL)溶液にイソシアヌ酸n-プロピル(20mg、0.23mmol)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(10mL)を加え、水(15mL)と飽和食塩水(15mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物12mgを無色固体として得た(収率33%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.11 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.29 (

s, 1 H)

以下、化合物 3-1 ~ 3-7、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物 5-1 の製造方法に準じ、化合物 5-2 ~ 6 を得た。

2-[2-(N'-tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.30 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-[2-(N'-4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.

5.0 (m, 4 H), 7.53–7.56 (m, 4 H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-メチルチオウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物5-4)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.26 (s, 6 H), 3.05 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.05 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 11.49 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物5-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.40–1.50 (m, 2 H), 3.10 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 6.93 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.

3.0 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

2-[2-(N'-n-プロピルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド（化合物5-6）

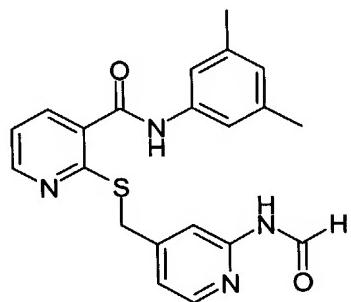
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.43-1.48 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

### 実施例6

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド（化合物6-1）

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-1の遊離塩基, 50mg, 0.14mmol)を無水テトラヒドロフラン(0.20mL)に溶解し、そこへN-ホルミルベンゾトリアゾール(19mg, 0.13mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.2mL)溶液を加え、16時間加熱還流させた。ジクロロメタン(15mL)で希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液(4.0mL)で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し標的化合物60mgを無色固体として定量的に得た。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

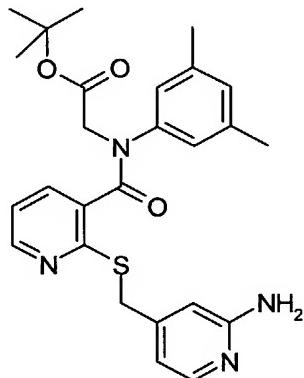
δ 2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

### 実施例7

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(tert-

ブトキカルボニルメチル) -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 7-1)

氷冷下 60% 水素化ナトリウム (13 mg, 0.30 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-1 の遊離塩基, 50 mg, 0.14 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を滴下した後、5 分間攪拌した。その反応溶液にプロモ酢酸 tert-ブチルエステル (22  $\mu$ L, 0.15 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を飽和重曹水 (30 mL) と飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 45 mg を無色アモルファスとして得た (収率 69%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

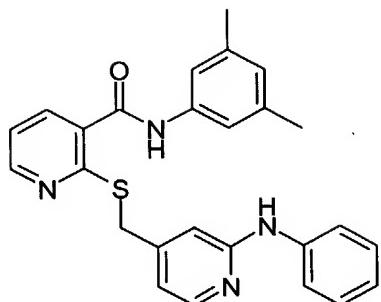
$\delta$  1.42 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.45-6.46 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 4.9, 0.

9 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H)

### 実施例 8

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物8-1)

窒素をバーリングさせながら1,4-ジオキサン(2.0mL)に、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-1の遊離塩基, 63mg, 0.18mmol)、炭酸セシウム(130mg, 0.38mmol)、ヨードベンゼン(37μL, 0.33mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.1mg, 0.014mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.3mg, 0.0047mmol)を加えた。封管にて90°Cで20時間攪拌させた後、酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和重曹水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固体をジエチルエーテルを用いて濾取した。減圧下乾燥し、標的化合物31mgを無色固体として得た(収率31%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

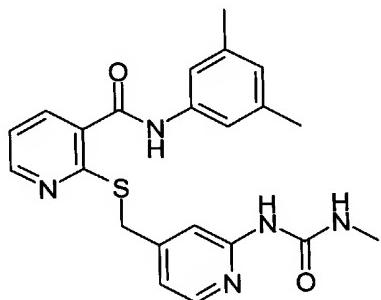
δ 2.25 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.75–6.76 (m, 2H), 6.85–6.87 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)

### 実施例9

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物9-1)

窒素をバーリングさせながら1,4-ジオキサン(2.0mL)に、2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-4, 100mg, 0.23mmol)、炭酸セシウム(91mg, 0.28mmol)、N-メチル尿素(52mg, 0.70mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.1mg, 0.014mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジ

パラジウム(0) (4.3 mg, 0.0047 mmol) を加えた。封管にて100°Cで5時間攪拌させた後、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和重曹水(30 mL)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固体を酢酸エチルを用いて濾取した。減圧下乾燥し、標的化合物21 mgを無色固体として得た(収率22%)。



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 2.71 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.92 (d, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

以下、参考化合物3-4~7、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物9-1の製造方法に準じ、化合物9-2~4

を得た。

2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物9-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.70 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物9-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.71 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (dd, J

= 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 9. 21 (s, 1H), 10. 60 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物9-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

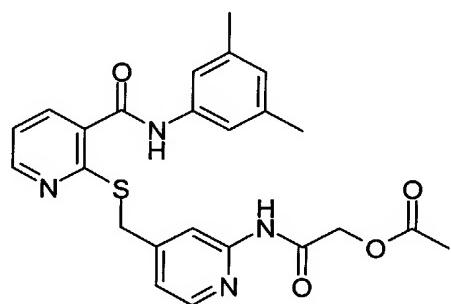
δ 2.70 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

## 実施例10

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-1)

窒素をバーリングさせながら1,4-ジオキサン(20mL)に、2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-4, 1.9g, 4.7mmol)、炭酸セシウム(1.8g, 5.6mmol)、アセトキシアセトアミド(1.6g, 5.6mmol)、4,5-ビ

ス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサンテン（810 mg, 1.4 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（430 mg, 0.47 mmol）を加えた。封管にて100°Cで3時間攪拌させた後、酢酸エチル（300 mL）で希釈し、飽和重曹水（300 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物 1.0 g を黄白色固体として得た（収率 47%）。



もしくは以下のようにしても合成できる。

室温下、アセトキシ酢酸（1.2 g, 10 mmol）をピリジン（12 mL）に溶解し、アセトキシ酢酸クロリド（1.1 mL, 10 mmol）を加え室温で4時間攪拌した。さらに2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物3-1の遊離塩基, 1.0 g, 2.5 mmol）を加え15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（100 mL）を加え、1N塩酸（150 mL）で3回、飽和重曹水（150 mL）で2回、飽和食塩水（150 mL）で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体を酢酸エチルを用い

てろ取し、減圧下乾燥することにより標的化合物O. 97 g を茶色固体として得た（収率77%）。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

以下、参考化合物3-4、3-5、化合物3-1～37市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物10-1の製造方法に準じ、化合物10-2～21を得た。

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物10-2）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.09 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H),

8. 10 (s, 1H), 8. 20 (d, J = 5. 2 Hz, 1H)  
 , 8. 59 (dd, J = 4. 8, 1. 8 Hz, 1H), 10. 5  
 9 (s, 1H), 10. 65 (s, 1H)

2-(2-tert-ブキシカルボニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1. 39 (s, 9H), 2. 25 (s, 6H), 3. 75 (d, J = 6. 3 Hz, 2H), 4. 40 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 03 (m, 1H), 7. 12 (dd, J = 5. 1, 1. 7 Hz, 1H), 7. 28 (m, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 92 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 14 (d, J = 0. 7 Hz, 1H), 8. 18 (dd, J = 5. 1, 0. 7 Hz, 1H), 8. 57 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H), 10. 31 (s, 1H)

2-[2-(2-アセトキシプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1. 55 (d, J = 6. 7 Hz, 3H), 2. 19 (s, 3H), 2. 32 (s, 6H), 4. 50 (s, 2H), 5. 31 (q, J = 6. 7 Hz, 1H), 6. 81 (s, 1H), 7. 11-7. 14 (m, 2H), 7. 27 (s, 2H), 7. 85 (dd, J =

7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 03 (s, 1H), 8. 17 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 29 (s, 1H), 8. 43 (s, 1H), 8. 52 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(3-メトキシプロピオニル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 25 (s, 6H), 2. 60 (t, J = 6. 2 Hz, 2H), 3. 21 (s, 3H), 3. 59 (t, J = 6. 2 Hz, 2H), 4. 40 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 11 (dd, J = 5. 2, 1. 4 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 32 (s, 2H), 7. 92 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 17 (s, 1H), 8. 18 (s, 1H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 31 (s, 1H), 10. 42 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-6)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 02-2. 06 (m, 2H), 2. 10 (s, 3H), 2. 79-2. 87 (m, 4H), 4. 40 (s, 2H), 4. 68 (s, 2H), 7. 14 (dd, J = 5. 1, 1. 5 Hz, 1H), 7. 17 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J =

7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 7. 62 (s, 1H), 7. 93 (m, 1H), 8. 10 (s, 1H), 8. 20 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 57 (dd, J = 4. 8, 1. 7 Hz, 1H), 10. 34 (s, 1H), 10. 60 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 10 (s, 3H), 2. 30 (s, 3H), 4. 41 (s, 2H), 4. 69 (s, 2H), 6. 93 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 15 (dd, J = 5. 1, 1. 5 Hz, 1H), 7. 22 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 29 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 46 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 57 (m, 1H), 7. 94 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11 (s, 1H), 8. 20 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 57 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 39 (s, 1H), 10. 60 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 10 (s, 3H), 4. 42 (s, 2H), 4. 72 (s, 2

H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-9)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.35 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-10)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1. 27 (s, 9H), 2. 10 (s, 3H), 4. 40 (s, 2H), 4. 68 (s, 2H), 7. 14 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 36 (d, J = 8. 5 Hz, 2H), 7. 60 (d, J = 8. 5 Hz, 2H), 7. 94 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 8. 10 (br s, 1H), 8. 20 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 57 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 39 (s, 1H), 10. 60 (s, 1H)

2-[2-(3-メトキシプロピオニル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-11)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2. 60 (t, J = 6. 1 Hz, 2H), 3. 22 (s, 3H), 3. 59 (t, J = 6. 1 Hz, 2H), 4. 41 (s, 2H), 7. 11 (dd, J = 5. 1, 1. 5 Hz, 1H), 7. 31 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 81 (d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 99 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 18 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 18 (s, 1H), 8. 60 (d, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 42 (s, 1H), 10. 66 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  2.10 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  2.10 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)

—N—(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物10-14）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H),  
 2.85 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.  
 15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H)  
 , 7.50 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.96 (dd  
 , J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.  
 20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.6  
 , 1.7 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

2-(2-エトキシカルボニルアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) —N—(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物10-15）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 2  
 H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (s,  
 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.  
 31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  
 J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz  
 , 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H),  
 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H)  
 , 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.6  
 3 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-[3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオニルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-16)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.42 (s, 9H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

2-[2-((4S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシペンタノイル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-17)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.36 (s, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6,

1. 8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)  
 , 8.60 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.3  
 4 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-18)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.97-2.05 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H)  
 , 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

2-(2-シアノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-19)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.66 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.75 (d,

$J = 8.6$  Hz, 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-20)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 74.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.16-8.17 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキカルボニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-21)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

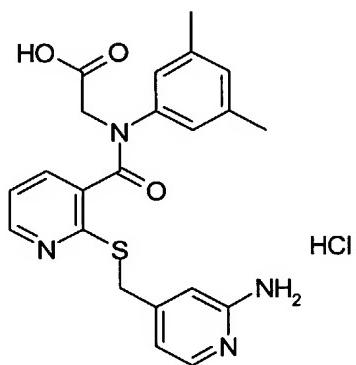
$\delta$  1.39 (s, 9H), 3.75 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.04 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 74.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$

H z, 2 H), 7.29 (d d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.59 (d d, J = 4.9, 1.6 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H)

### 実施例 11

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-カルボキシメチル-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩（化合物 11-1）

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 7-1, 40 mg, 0.084 mmol）を酢酸エチル（1.0 mL）に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液（1.0 mL）を加え、室温で 18 時間攪拌した。析出した固体をジエチルエーテルで濾取し、減圧下乾燥させ、標的化合物 30 mg を無色固体として得た（收率 86%）。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.04 (s, 6H), 4.44 (br s, 4H), 5.35 (br s, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 13.52 (s, 1H)

以下、化合物10-3、17、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物11-1の製造方法に準じ、化合物11-2~3を得た。

2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩 (化合物11-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.81 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.23 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)

2-[2-((4S)-アミノ-5-ヒドロキシペンタノイル)アミノ

ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 11-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) .

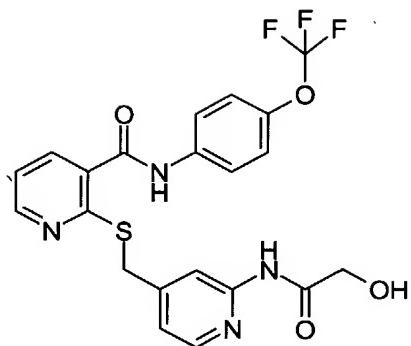
δ 1.78-1.86 (m, 2H), 2.26-2.29 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)

## 実施例 12

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 12-1)

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 10-2, 25 mg, 0.048 mmol) をメタノール (2.0 mL) とテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (60 μL) を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和重曹水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標的化合物 23 mg

を薄黄色固体として定量的に得た。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.01 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

以下、化合物10-1～21、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物12-1の製造方法に準じ、化合物12-2～16を得た。

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19-8.20 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カル

## ボキサミド（化合物 12-4）

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.64 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H)

## N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 12-5）

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.15 (s, 6H), 4.01–4.05 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.15 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.18–8.20 (m, 2H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.09 (s, 1H)

## 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物

12-6)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.30 (s, 3H), 4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d d, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-7)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.01 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.27 (s, 9H), 4.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.29 (d d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H)

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.16 (s, 1

H)

N-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-10)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.99-2.06 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 4H), 4.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.21 (m

, 2 H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H),  
9.58 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H)

N-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.01 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 5.74 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H)

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.88 (m, 1 H), 4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 5.74 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.29

(d d, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 51 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 59 (br s, 1H), 7. 96 (d, J = 6. 6 Hz, 1H), 8. 19 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 8. 20 (s, 1H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 9. 59 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H)

2-(2-ヒドロキシカルボニルアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-14)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3. 42 (s, 2H), 4. 42 (s, 2H), 7. 14 (dd, J = 5. 1, 1. 3 Hz, 1H), 7. 31 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 81 (d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 98 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 17 (s, 1H), 8. 19 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 58 (s, 1H), 10. 67 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-15)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4. 01 (d, J = 5. 9 Hz, 2H), 4. 43 (s, 2

H), 5.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.19 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19–8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-16)

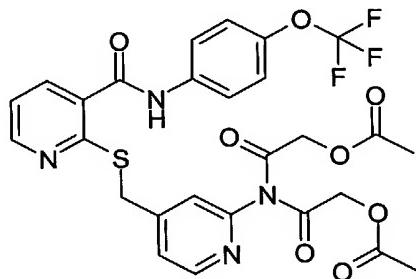
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17–8.20 (m, 3H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)

### 実施例13

2-[2-ビス(アセトキシアセチル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-1)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-11, 800mg, 1.9mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、氷冷下でアセトキシ酢酸クロリド(0.66mL, 6.1mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和重曹水(100mL)で洗浄した後、1N塩酸(50mL)で2回洗浄した。再び飽和重曹水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標的化合物300mgを無色固体として得た(収率30%)。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.06 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

以下、化合物3-1~37、市販化合物及び既知化合物から選択され

る化合物を使用して、化合物 13-1 の製造方法に準じ、化合物 13-2 ~ 14 を得た。

2-[2-ビス(アセトキシアセチル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 13-2)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.07 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-エトキシカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 13-3)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (d, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H),

8. 20 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 57 (dd, J = 4. 9, 1. 6 Hz, 1H), 10. 30 (s, 1H), 10. 65 (s, 1H)

2-[2-(3-ヒドロキシカルボニルプロピオニルオキシ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 49-2. 52 (m, 2H), 2. 60-2. 64 (m, 2H), 4. 41 (s, 2H), 4. 71 (s, 2H), 7. 15 (dd, J = 5. 1, 1. 5 Hz, 1H), 7. 30 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 8. 3 Hz, 2H), 7. 80 (d, J = 8. 3 Hz, 2H), 7. 98 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11 (br s, 1H), 8. 20 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 59 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 59 (s, 1H), 10. 67 (s, 1H), 12. 28 (br s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-メタンスルホニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 25 (s, 6H), 2. 96 (s, 3H), 3. 89 (s, 2H), 4. 41 (s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 7. 14 (m, 1H), 7. 28 (dd, J = 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7.

3.2 (s, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H)

2-(2-ジエチルアミノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-6)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.02-1.14 (m, 6 H), 3.20-3.34 (m, 4 H), 4.41 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.13 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.83 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.

3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz,  
 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d,  
 J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6,  
 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, J =  
 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz,  
 1H), 10.52 (s, 1H), 10.67 (s, 1H)

2-(2-モルホリノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.30-3.35 (m, 4H), 3.58 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-イソブチリルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1. 13 (d,  $J$  = 7. 0 Hz, 6H), 2. 64 (m, 1 H), 4. 41 (s, 2H), 4. 70 (s, 2H), 7. 14 (dd,  $J$  = 5. 0, 1. 2 Hz, 1H), 7. 30 (dd,  $J$  = 7. 5, 4. 7 Hz, 1H), 7. 37 (d,  $J$  = 8. 9 Hz, 2H), 7. 80 (d,  $J$  = 8. 9 Hz, 2H), 7. 98 (dd,  $J$  = 7. 5, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11 (s, 1H), 8. 20 (dd,  $J$  = 5. 0, 0. 6 Hz, 1H), 8. 59 (dd,  $J$  = 4. 7, 1. 7 Hz, 1H), 10. 60 (s, 1 H), 10. 66 (s, 1H)

2-[2-(4-ヒドロキシカルボニルブチリル)オキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-10)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1. 75-1. 79 (m, 2H), 2. 31 (t,  $J$  = 7. 3 Hz, 2H), 2. 44 (t,  $J$  = 7. 3 Hz, 2H), 4. 41 (s, 2H), 4. 70 (s, 2H), 7. 14 (d,  $J$  = 5. 1 Hz, 1H), 7. 30 (dd,  $J$  = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37 (d,  $J$  = 8. 3 Hz, 2H), 7. 80 (d,  $J$  = 8. 3 Hz, 2H), 7. 98 (dd,  $J$  = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11 (s, 1H), 8. 20 (d,  $J$  = 5. 1 Hz, 1H), 8. 59 (dd,  $J$  = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 61 (s, 1H), 10. 67 (s, 1H), 12. 17 (br s, 1H)

2-(2-アセトキシアセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメ

チルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3  
-カルボキサミド(化合物13-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.11 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-メトキシエトキシエトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.22 (s, 3H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 4H), 3.64-3.67 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-13)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25(s, 6H), 2.92(s, 2H), 3.95(d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 7.12(dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.19(dd, J = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.59(dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 10.45(s, 1H), 10.66(s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-14)

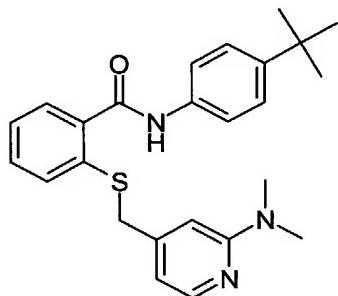
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.83(s, 3H), 2.92(s, 3H), 4.41(s, 2H), 4.64(s, 2H), 7.13-7.20(m, 3H), 7.17(t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.19(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.52(s, 1H), 10.55(s, 1H)

## 実施例 14

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-ジメチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ベンザミド（化合物14-1）

室温下、4-クロロメチル-2-ジメチルアミノピリジン（36mg, 0.21mmol）、N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メルカプトベンザミド（36mg, 0.13mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.0mL）溶液にトリエチルアミン（61 $\mu$ L, 0.44mmol）を加え、68時間攪拌した。酢酸エチル（30mL）で希釈し、飽和重曹水（30mL）、飽和食塩水（30mL）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標的化合物19mgを薄黄色油状物として得た（収率22%）。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.95 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H)

以下、参考化合物 10-1、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 14-1 の製造方法に準じ、化合物 14-2 を得た。

2-(2-ジメチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 14-2)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

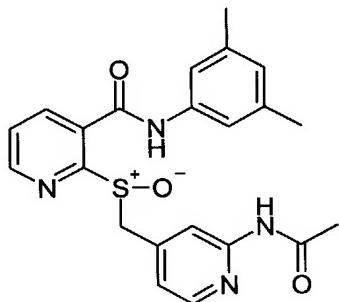
δ 2.28 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H)

### 実施例 15

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルスルフィニル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 15-1)

氷冷下、2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 4-1, 60 mg, 0.15 mmol)の塩化メチレン(3 mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(75%, 60 mg, 0.26 mmol)

) を加え、1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し飽和重曹水(10mL)で2回、飽和食塩水(10mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を濃縮して析出する固体を酢酸エチルにてろ取し、標的化合物30mgを無色固体として得た(収率48%)。



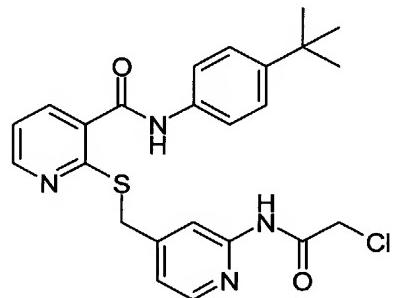
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 4.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

### 実施例16

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-クロロアセチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-1)

氷冷下、N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-8, 250mg, 0.55mmol)を無水ジクロロメタン(5.0mL)に懸濁させ、塩化チオニル(80 $\mu$ L, 1.1mmol)を加えた。室温で6時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルでろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標的化合物270mgを薄黄色固体として定量的に得た。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 4.37 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 11.19 (s, 1H)

以下、化合物12-1~16、市販化合物及び既知化合物から選択さ

れる化合物を使用して、化合物 16-1 の製造方法に準じ、化合物 16-2~9 を得た。

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 16-2)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 16-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.

2.1 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.25 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-5)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.17 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz,

1 H), 10.55 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-6)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.30 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.32 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 7.17 (d, J = 5.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.02 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J =

4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 75 (s, 1H), 10. 82  
(s, 1H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-  
(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド  
(化合物16-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.18 (d, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-  
(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物16-9)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

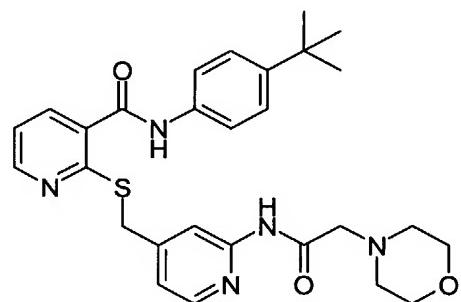
δ 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d

d, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H),  
 8.21 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.58 (  
 dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)  
 ), 10.75 (s, 1H)

### 実施例 17

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 17-1）

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-クロロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 16-1, 50mg, 0.11mmol）をモルホリン（1.0mL）に懸濁させ封管中80°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル（50mL）を加え、水（50mL）、飽和食塩水（50mL）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をジエチルエーテルを用いてろ取し、減圧下乾燥することにより標的化合物 17mg を薄黄色固体として得た（収率 32%）。



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1. 32 (s, 9 H), 2. 60 (t, J = 4. 6 Hz, 4 H), 3. 14 (s, 2 H), 3. 78 (t, J = 4. 6 Hz, 4 H), 4. 51 (s, 2 H), 7. 10 (dd, J = 5. 2, 1. 5 Hz, 1 H), 7. 13 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 38 (d, J = 8. 7 Hz, 2 H), 7. 56 (d, J = 8. 7 Hz, 2 H), 7. 87 (d, J = 7. 6 Hz, 1 H), 8. 11 (br s, 1 H), 8. 18 (d, J = 5. 2 Hz, 1 H), 8. 29 (s, 1 H), 8. 54 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1 H), 9. 48 (s, 1 H)

以下、化合物 16-1～9、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 17-1 の製造方法に準じ、化合物 17-2～88 を得た。

2-(2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 17-2）

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0. 99 (d, J = 6. 3 Hz, 6 H), 2. 71 (m, 1 H), 3. 27 (s, 2 H), 4. 43 (s, 2 H), 7. 14 (dd, J = 5. 2, 1. 6 Hz, 1 H), 7. 31 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 37 (d, J = 8. 8 Hz, 2 H), 7. 81 (d, J = 8. 8 Hz, 2 H), 7. 99 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1 H), 8. 17-8. 20 (m, 2 H), 8. 60 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1 H), 10. 12 (s, 1 H), 10. 66 (s, 1 H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.32 (s, 6H), 2.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.51 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.32 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

, 8.53 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-5)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.36 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H)

2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-6)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.53 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.69 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.89 (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 9.50 (s, 1H)

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-シクロプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-7)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  0.46-0.49 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 2.15 (br s, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.07 (dd,  $J = 4.9, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.3, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.88 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 8.15-8.17 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.41 (s, 1H)

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[2-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-8)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.26 (s, 9H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.8

6 - 2. 01 (m, 4 H), 2. 26 (s, 3 H), 2. 37 (s, 3 H), 2. 80 - 2. 91 (m, 3 H), 3. 17 (s, 2 H), 4. 51 (s, 2 H), 7. 07 (dd, J = 5. 2, 1. 8 Hz, 1 H), 7. 13 (dd, J = 7. 5, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 38 (d, J = 8. 4 Hz, 2 H), 7. 56 (d, J = 8. 4 Hz, 2 H), 7. 87 (d, J = 7. 5 Hz, 1 H), 8. 17 (s, 1 H), 8. 17 (dd, J = 5. 2, 0. 8 Hz, 1 H), 8. 29 (d, J = 0. 8 Hz, 1 H), 8. 54 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1 H), 9. 75 (s, 1 H)

N - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - [2 - (2 - メチルチオエチル) アミノアセチルアミノピリジン - 4 - イルメチルチオ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 17 - 9)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1. 31 (s, 9 H), 2. 10 (s, 3 H), 2. 68 (t, J = 6. 1 Hz, 2 H), 2. 86 (t, J = 6. 1 Hz, 2 H), 3. 40 (s, 2 H), 4. 51 (s, 2 H), 7. 08 (dd, J = 5. 1, 1. 5 Hz, 1 H), 7. 13 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 38 (d, J = 8. 7 Hz, 2 H), 7. 56 (d, J = 8. 7 Hz, 2 H), 7. 87 (dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1 H), 8. 17 - 8. 18 (m, 2 H), 8. 29 (s, 1 H), 8. 53 (dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1 H), 9. 75 (s, 1 H)

2 - [2 - (2 - ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン - 4 - イルメチルチオ] - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル

) ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-10)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.22 (s, 6H), 2.41-2.44 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.06 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.93 (s, 1H)

2-[2-(2-モルホリノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-11)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.41-2.43 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.63-3.66 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 7.06 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 4.9,

1. 7 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H)

2-[2-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.54-1.65 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.06 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H)

2-[2-(3-メトキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.60-1.67 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.

1.4 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-14）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.53-1.59 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.41 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-15）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.20–1.30 (m, 2H), 1.72–1.75 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.22–3.32 (m, 4H), 3.79–3.82 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.11 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-16)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.42–1.47 (m, 2H), 1.72–1.75 (m, 2H), 2.23–2.28 (m, 2H), 2.71–2.75 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18–8.19 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(1,4-trans-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-17)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.00-1.15 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

2-[2-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-18)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.84 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-ジエチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-19)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.00 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H), 2.59 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 4H), 3.16 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (dd,  $J = 5.1, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.8, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.8, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.17-8.19 (m, 2H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 9.82 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(ピロリジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-20)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.71-1.77 (m, 4H), 2.55-2.59 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd,

$J = 5.2, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.31 (\text{dd}, J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.37 (\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.80 (\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.99 (\text{dd}, J = 7.6, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.18 (\text{d}, J = 5.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 8.60 (\text{dd}, J = 4.9, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 9.81 (\text{s}, 1\text{H}), 10.66 (\text{s}, 1\text{H})$

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-21)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.28 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-22)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.45-2.55 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.

15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-23)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.13 (s, 6H), 2.31 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.25 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ピリジン-2-イル)メチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-24)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.36 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.13 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.71–7.78 (m, 3H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.17–8.20 (m, 2H), 8.50 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ピリジニウム-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド ブロミド(化合物17-25)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  4.40 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.20 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.01 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.19–8.27 (m, 3H), 8.55 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.69 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 9.06 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 10.68 (s, 1H), 11.27 (s, 1H)

2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-26)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-(2-メチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-27)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.29 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-28)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.13 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

2-[2-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-エチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-29)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.43-2.51 (m, 6H), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.20 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.4

O (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノアセチルアミノ]ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-30)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.50-1.56 (m, 2 H), 2.09 (s, 6 H), 2.23 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.45-2.50 (m, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.30 (br s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 7.13 (d, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-31)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.60 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.43-3.47 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.57 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 5.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.8

1 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.12 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(2-エトキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-32)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.12 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-33)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44-3.

4.9 (m, 4 H), 4.42 (s, 2 H), 4.66 (br s, 1 H), 7.14 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.13 (br s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-34）

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.57 (br s, 4 H), 2.95-2.98 (m, 4 H), 3.11 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 5.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩（化合物17-35）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.86 (s, 6H), 4.18 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.18 (t, J = 7.4, 2 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.03 (d d, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)

2-[2-(2-アセチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-36)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H), 2.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (d d, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カ

## ルボキサミド（化合物 17-37）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.44–3.47 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

## N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物 17-38）

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.54–1.59 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-39)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.31(s, 3H), 2.54(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.19(s, 2H), 3.46-3.51(m, 2H), 4.42(s, 2H), 4.63(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14(dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98(m, 1H), 8.18(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.95(s, 1H), 10.59(s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-40)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.43(br s, 4H), 2.72(t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.09(s, 2H), 4.42(s, 2H), 7.15(m, 1H), 7.30(dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98(m, 1H), 8.18-8.19(m, 2H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.81(s, 1H), 10.59(s, 1H)

2-[2-[2-(2-アセチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-41)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.79(s, 3H), 2.57(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09-3.13(m, 2H), 3.29(d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 7.14(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.84(m, 1H), 7.98(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.08(s, 1H), 10.59(s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-42)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.51-1.57(m, 2H), 2.10(s, 6H), 2.25(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.52-2.54(m, 2H), 3.26(s, 2H), 4.42(s, 2H), 7.13(dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.73(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98(dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.18(d, J =

5. 2 Hz, 1 H), 8. 20 (s, 1 H), 8. 59 (dd, J = 4. 7, 1. 7 Hz, 1 H), 10. 09 (s, 1 H), 10. 59 (s, 1 H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 17-43)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 30 (s, 3 H), 2. 86 (s, 6 H), 4. 17 (s, 2 H), 4. 44 (s, 2 H), 6. 94 (d, J = 7. 7 Hz, 1 H), 7. 20-7. 25 (m, 2 H), 7. 30 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 47 (d, J = 7. 7 Hz, 1 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 99 (dd, J = 7. 6, 1. 6 Hz, 1 H), 8. 15 (s, 1 H), 8. 25 (d, J = 5. 4 Hz, 1 H), 8. 58 (dd, J = 4. 9, 1. 6 Hz, 1 H), 9. 97 (s, 1 H), 10. 43 (s, 1 H), 11. 15 (s, 1 H)

2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 17-44)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2. 29 (s, 3 H), 2. 30 (s, 6 H), 2. 48-2. 50 (m, 2 H), 2. 69 (t, J = 6. 3 Hz, 2 H), 3. 36-3. 38 (m, 2 H), 4. 41 (s, 2 H), 6. 94 (d, J = 6. 6 Hz, 1 H), 7. 12-7. 31 (m, 3 H), 7.

4.5 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18–8.20 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

N-(3-メチルフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-45）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.30 (s, 3H), 2.46–2.50 (m, 4H), 2.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18–8.20 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-46）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.30 (s, 3H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30–3.32 (m, 2H), 3.43–3.47 (m, 2

H), 4.41 (s, 2H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d d, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-47)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.13 (s, 6H), 2.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキ

シェチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 17-48)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-[2-(2-アセチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(4-ジフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 17-49)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J

= 4. 9, 1. 6 Hz, 1H), 10. 08 (s, 1H), 10. 55 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-50)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.14 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-51)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.28 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d,

$J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 9.81 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)

2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-52)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.12 (s, 6H), 2.30 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H), 3.30 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13 (d,  $J = 5.2, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.7, 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 8.02 (dd,  $J = 7.7, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H)

2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-53)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.60 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.30 (s, 2

H), 3.43–3.47 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.22 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H)

2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-54)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.43 (br s, 4H), 2.70–2.73 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.82 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H)

2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボ

## キサミド（化合物17-55）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.28 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)

## 2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-56）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.13 (s, 6H), 2.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H)

)

2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 17-57)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 3.40 (br s, 4H), 3.49 (br s, 4H), 4.14 (br s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.70 (br s, 2H), 10.91 (s, 1H), 11.08 (s, 1H)

2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 17-58)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (br s, 8H), 3.13 (s, 2H), 3.32-3.50 (m, 2H), 4.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd,

$J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ,  $7.37$  (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ),  $7.80$  (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ),  $7.99$  (dd,  $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $8.18-8.19$  (m,  $2\text{H}$ ),  $8.60$  (dd,  $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $9.81$  (s,  $1\text{H}$ ),  $10.66$  (s,  $1\text{H}$ )

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-59)

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$   $1.99$  (s,  $3\text{H}$ ),  $2.46-2.53$  (m,  $4\text{H}$ ),  $3.20$  (s,  $2\text{H}$ ),  $3.45-3.47$  (m,  $4\text{H}$ ),  $4.43$  (s,  $2\text{H}$ ),  $7.15$  (dd,  $J = 5.4, 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.31$  (dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.37$  (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ),  $7.81$  (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ),  $7.99$  (dd,  $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $8.18-8.20$  (m,  $2\text{H}$ ),  $8.60$  (dd,  $J = 4.9, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $9.94$  (s,  $1\text{H}$ ),  $10.66$  (s,  $1\text{H}$ )

2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-60)

$^1\text{H-NMR}$  ( $500 \text{ MHz}$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$   $1.20$  (d,  $J = 7.1 \text{ Hz}, 6\text{H}$ ),  $2.60$  (br s,  $2\text{H}$ ),  $2.86$  (m,  $1\text{H}$ ),  $3.30$  (s,  $2\text{H}$ ),  $3.45$

(t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.0  
 0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.  
 23 – 7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz,  
 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz  
 , 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (s,  
 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H)  
 , 10.15 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-61)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.23 (s, 6  
 H), 2.43 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (t,  
 J = 5.7 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.32 (m  
 , 1H), 3.38 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.03 (d,  
 J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.0  
 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H)  
 , 7.27 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1  
 H), 7.52 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz,  
 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (m  
 , 2H), 8.52 (m, 1H), 9.89 (s, 1H)

2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-62)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.38 (s, 3H), 2.61–2.69 (m, 8H), 3.15 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-プロピニル-1-イル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-63)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.80 (br s, 1H), 3.10 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.30–3.40 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17–8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-64)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 8H), 3.13 (s, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (d d, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-65)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.31 (s, 3H), 2.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-66)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.42(br s, 4H), 2.72(br s, 4H), 3.10(s, 2H), 4.42(s, 2H), 7.15(m, 1H), 7.17(t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18-8.19(m, 2H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.82(s, 1H), 10.55(s, 1H)

2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-67)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.33-3.34(m, 2H), 4.42(s, 2H), 7.14(m, 1H), 7.30(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.95-8.01(m, 2H), 8.19(m, 1H), 8.59(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.64(s, 1H)

2-(2-アセチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化

## 合物 17-68)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  1.87 (s, 3H), 3.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.13-8.19 (m, 3H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-フタロイルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 17-69)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  4.39 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.18 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83-7.95 (m, 5H), 8.06 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 17-70)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  2.17 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 3.14 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.18 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18–8.19 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-71)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  0.99 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.72 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16–8.20 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジ

## ン-3-カルボキサミド(化合物17-72)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.15 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.33 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

## N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-73)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  0.99 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-[2-(2-プロペン-1-イル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)

## ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-74）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.09 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H)

## 2-[2-(2-メチルアジリジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-75）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.13 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 3.01 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s

, 1 H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H),  
9.83 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-[N-エチル-N-メチルアミノアセチルアミノ]ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-76)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.49-2.51 (m, 2 H), 3.13 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)

2-[2-(アゼチジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-77)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.99-2.06 (m, 2 H), 3.21 (s, 2 H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 4 H), 4.42 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99 (

$\delta$ ,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.18  
 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

2-[2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-78)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.65–1.67 (m, 4H), 2.41–2.48 (m, 6H), 2.63 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-79)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.65–1.66 (m, 4H), 2.42–2.45 (m, 4H), 2.47–2.52 (m, 2H), 2.62–2.64 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.12 (dd,

$J = 5.2, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ,  $7.30 (\text{dd}, J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.41 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.72 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.98 (\text{dd}, J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.18 (\text{d}, J = 5.2 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.20 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.59 (\text{dd}, J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $10.22 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $10.59 (\text{s}, 1\text{H})$

2-[2-(1,4-ジヒドロ-4-オキソピリジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-80)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$   $4.41 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $4.82 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $6.06 (\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.16 (\text{d}, J = 5.1 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.30 (\text{dd}, J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.37 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.58 (\text{d}, J = 7.6 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.80 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.98 (\text{dd}, J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.11 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.22 (\text{d}, J = 5.1 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.58 (\text{dd}, J = 4.9, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H})$ ,  $10.65 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $10.83 (\text{s}, 1\text{H})$

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-81)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.17 (s, 3H), 2.35 (br s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.18-8.19 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

2-[2-(イミダゾール-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-82)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 4.41 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(アゼチジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-83)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.90–2.08 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.25–3.34 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.15–8.19 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-84）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.50–1.60 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17–8.21 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.07 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-モルホリノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-85）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  2.25 (s, 6H), 2.30-2.40 (m, 6H), 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.17 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-(2-エチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-86)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.51-8.54 (m, 2H), 9.82 (br s, 1H)

2-(2-シクロプロピルメトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-87)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.19–0.23 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 3.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フタロイルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド（化合物17-88）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

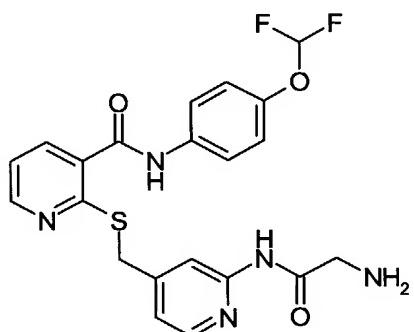
δ 2.24 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88–7.94 (m, 4H), 8.06 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)

### 実施例18

2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N

– (4-ジフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド  
(化合物 18-1)

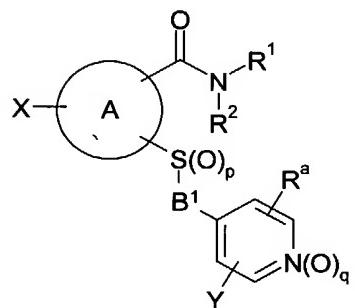
室温下、N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-フタロイルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物17-69、50mg, 0.085mmol)とヒドラジン1水和物(42μl, 0.42mmol)をメタノール(2.0mL)と1,4-ジオキサン(2.0mL)の混合溶媒に懸濁し、80°Cに加熱し1時間攪拌した。酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和食塩水(30mL)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標的化合物11mgを無色固体として得た(収率29%)。



<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.30 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 3H), 7.18 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H)

前記した本発明化合物の化学構造を以下に示す。



		p	q	X	Y	B <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>a</sup>	
1-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

1-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
1-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

2-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

2-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		Me	2-	
2-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-22		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-23		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-24		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-25		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-26		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-27		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-28		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-29		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-30		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-31		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-32		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-33		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

2-34		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-35		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
2-36		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
3-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

3-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H~
3-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H~
3-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H~
3-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H~
3-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	2HCl·H <sub>2</sub> N~
3-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-22		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-23		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-24		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	HCl·H <sub>2</sub> N~
3-25		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-26		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-27		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~

3-28		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-29		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	3-	H <sub>2</sub> N~
3-30		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-31		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-32		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-33		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-34		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-35		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-36		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
3-37		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	H <sub>2</sub> N~
4-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

4-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

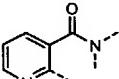
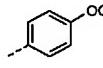
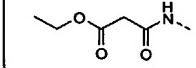
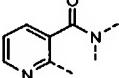
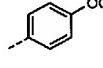
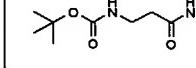
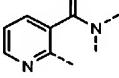
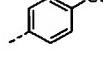
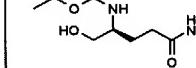
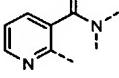
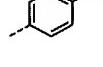
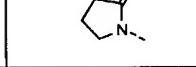
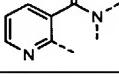
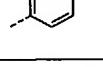
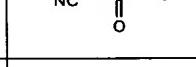
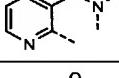
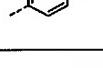
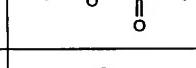
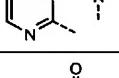
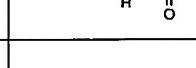
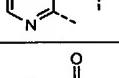
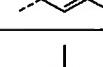
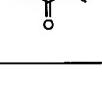
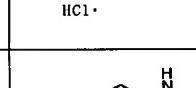
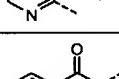
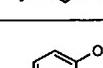
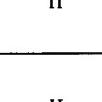
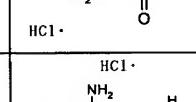
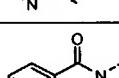
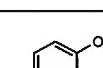
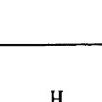
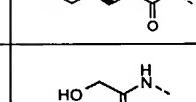
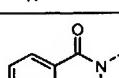
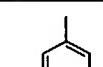
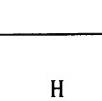
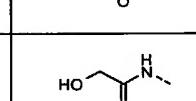
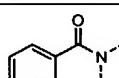
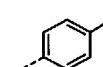
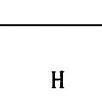
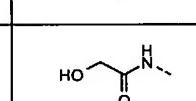
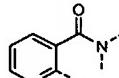
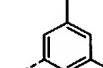
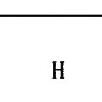
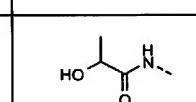
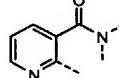
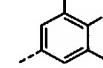
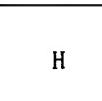
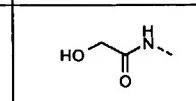
4-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-22		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-23		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-24		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-25		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-26		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-27		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-28		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-29		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-30		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-31		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-32		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-33		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-34		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-35		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

4-36		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-37		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-38		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-39		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-40		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-41		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-42		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-43		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-44		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-45		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-46		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-47		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-48		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-49		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-50		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

4-51		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-52		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-53		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-54		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-55		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-56		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-57		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-58		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-59		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-60		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-61		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-62		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-63		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	3-	
4-64		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	3-	
4-65		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

4-66		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-67		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
4-68		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
5-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
6-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
7-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
8-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
9-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
9-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
9-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

9-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

10-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
10-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
11-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
11-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
11-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
12-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
12-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
12-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
12-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	
12-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -			2-	

12-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
12-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

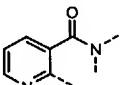
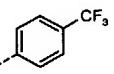
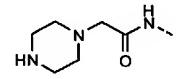
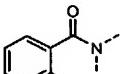
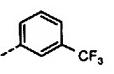
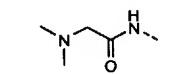
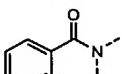
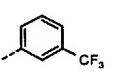
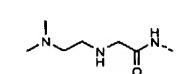
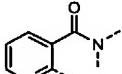
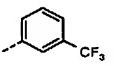
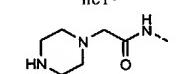
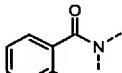
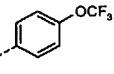
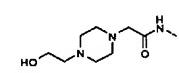
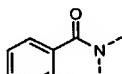
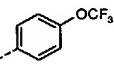
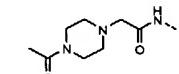
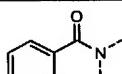
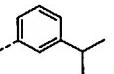
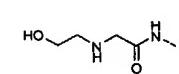
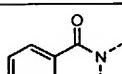
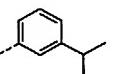
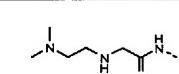
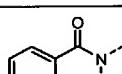
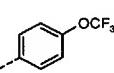
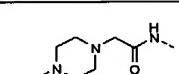
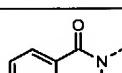
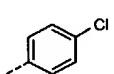
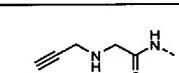
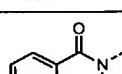
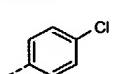
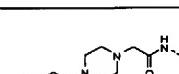
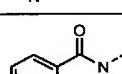
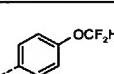
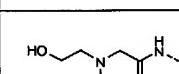
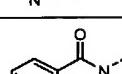
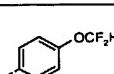
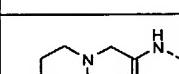
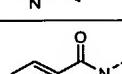
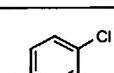
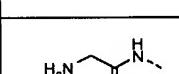
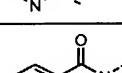
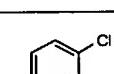
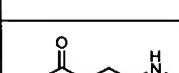
13-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
13-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
14-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
14-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
15-1		1	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

16-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
16-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-2		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-3		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-4		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-5		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-6		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-7		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-8		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-9		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-10		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-11		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-12		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-13		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-14		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-15		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-16		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-17		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-18		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-19		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-20		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-21		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-22		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-23		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-24		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-25		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-26		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-27		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-28		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-29		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-30		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-31		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-32		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-33		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-34		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-35		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-36		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-37		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-38		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-39		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-40		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-41		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-42		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-43		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-44		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-45		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-46		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-47		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-48		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-49		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-50		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-51		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-52		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-53		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-54		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-55		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-56		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-57		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-58		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-59		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-60		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-61		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-62		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-63		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-64		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-65		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-66		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-67		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-68		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-69		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-70		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-71		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-72		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-73		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-74		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-75		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-76		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-77		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-78		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-79		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-80		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-81		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-82		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-83		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

17-84		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-85		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-86		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-87		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
17-88		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	
18-1		0	0	H	H	-CH <sub>2</sub> -		H	2-	

## [製剤例]

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

## 1) 錠剤 100mg 中

本発明化合物	1 mg
乳糖	66.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティン

グ剤) 2 m g を用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物及び／又は添加物の種類及び／又は量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

## 2) カプセル剤

処方 2 150 m g 中

本発明化合物	5 m g
乳糖	145 m g

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

## 3) 点眼剤

処方 3 100 mL 中

本発明化合物	100 m g
塩化ナトリウム	900 m g
ポリソルベート 80	200 m g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

本発明化合物及び／又は添加物の種類及び／又は量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

## [薬理試験]

### 1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res., 59, 99-106 (1999)に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

#### (被験化合物溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシド（以下、DMSO）に溶解後、次いで市販のリン酸緩衝溶液（以下、PBS）で希釈し、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の被験化合物溶液を調製した。

#### (HUVEC懸濁液の調製)

HUVECを0.5%ウシ胎児血清（以下、FBS）含有F12K培地に懸濁し、 $2 \times 10^4 \text{ cells}/\text{mL}$ のHUVEC懸濁液を調製した。

#### (VEGF溶液の調製)

VEGFを0.1%ウシ血清アルブミン含有PBSに溶解後、次いで0.5%FBS含有F12K培地で希釈し、 $400\text{ng}/\text{mL}$ のVEGF溶液を調製した。

#### (試験方法及び測定方法)

1) I型コラーゲンでコートした96穴プレートにHUVEC懸濁液を $100\mu\text{L}$ ずつ播種した（1穴あたり $2 \times 10^3 \text{ cells}$ ）。

- 2) 播種 1 日後、被験化合物溶液を 1 穴あたり 5  $\mu$ L ずつ添加した。
- 3) 被験化合物溶液の添加 1 時間後、VEGF 溶液を 1 穴あたり 5  $\mu$ L ずつ添加した。
- 4) VEGF 溶液の添加 3 日後、WST-8 アッセイ試薬（同仁化学）を 1 穴あたり 10  $\mu$ L ずつ添加した。
- 5) 3 時間後、吸光光度計（マルチラベルカウンター ARVO）に前記プレートを装着して、450 nm における各穴懸濁液（以下、被験化合物懸濁液）の吸光度を測定した。
- 6) 被験化合物溶液に代えて 1.0% DMSO を使用し、他は前記 1 ~ 5) と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、37 °C、5% 二酸化炭素、95% 酸素の条件下で、インキュベーションした。

#### (細胞増殖阻害率の算出)

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率 (%) を算出した。

#### (計算式)

##### 細胞増殖阻害率 (%)

$$= 100 - \{ (\text{被験化合物懸濁液の吸光度} - A) / (\text{コントロールの吸光度} - A) \} \times 100$$

A : 細胞懸濁液（細胞 + 培地）のみの吸光度

#### (試験結果及び考察)

試験結果の一例として、被験化合物（化合物 1-1、化合物 1-2、化合物 1-3、化合物 1-4、化合物 1-5、化合物 1-6、化合物 1-10、化合物 1-11、化合物 1-20、化合物 2-1、化合物 2-

2、化合物2-3、化合物2-4、化合物2-5、化合物2-6、化合物2-7、化合物2-24、化合物3-1、化合物3-2、化合物3-3、化合物3-4、化合物3-5、化合物3-6、化合物3-7、化合物3-8、化合物3-9、化合物3-10、化合物3-13、化合物3-20、化合物3-21、化合物3-28、化合物4-1、化合物4-2、化合物4-3、化合物4-4、化合物4-5、化合物4-6、化合物4-10、化合物4-11、化合物4-12、化合物4-22、化合物4-37、化合物4-42、化合物4-44、化合物4-56、化合物4-57、化合物5-1、化合物5-2、化合物5-3、化合物6-1、化合物8-1、化合物9-1、化合物9-2、化合物9-3、化合物9-4、化合物10-1、化合物11-2、化合物12-1、化合物12-2、化合物12-3、化合物12-5、化合物12-6、化合物12-7、化合物12-9、化合物12-10、化合物12-11、化合物12-12、化合物12-13、化合物12-15、化合物12-16、化合物13-4、化合物13-5、化合物13-7、化合物17-2、化合物17-4、化合物17-5、化合物17-6、化合物17-10、化合物17-11、化合物17-14、化合物17-23、化合物17-26、化合物17-28、化合物17-31、化合物17-34、化合物17-35、化合物17-36、化合物17-40、化合物17-46、化合物17-47、化合物17-48、化合物17-49、化合物17-50、化合物17-52、化合物17-58、化合物17-66、化合物17-71、化合物17-72、化合物17-73、化合物17-84、化合物17-85、化合物17-86、化合物18-1)の細胞増殖阻害率(%)を表1に示す。

表1

化合物	細胞増殖 阻害率(%)	化合物	細胞増殖 阻害率(%)	化合物	細胞増殖 阻害率(%)
-----	----------------	-----	----------------	-----	----------------

1-1	97	4-5	100	12-16	99
1-2	100	4-6	100	13-4	88
1-3	99	4-10	100	13-5	100
1-4	100	4-11	93	13-7	81
1-5	90	4-12	100	17-2	88
1-6	100	4-22	97	17-4	100
1-10	94	4-37	100	17-5	83
1-11	96	4-42	100	17-6	84
1-20	100	4-44	85	17-10	82
2-1	100	4-56	99	17-11	84
2-2	100	4-57	100	17-14	77
2-3	100	5-1	100	17-23	93
2-4	99	5-2	100	17-26	87
2-5	95	5-3	100	17-28	100
2-6	100	6-1	100	17-31	92
2-7	52	8-1	100	17-34	81
2-24	88	9-1	100	17-35	95
3-1	100	9-2	100	17-36	81
3-2	97	9-3	100	17-40	92
3-3	100	9-4	100	17-46	100
3-4	100	10-1	100	17-47	89
3-5	96	11-2	100	17-48	100
3-6	100	12-1	78	17-49	95
3-7	96	12-2	100	17-50	100
3-8	100	12-3	100	17-52	94
3-9	100	12-5	100	17-58	76
3-10	97	12-6	96	17-66	91
3-13	100	12-7	87	17-71	95
3-20	100	12-9	99	17-72	100
3-21	100	12-10	100	17-73	100
3-28	100	12-11	100	17-84	100
4-1	100	12-12	91	17-85	100

4-2	100	12-13	91	17-86	86
4-3	100	12-15	91	18-1	88
4-4	100				

表1に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

## 2. 抗癌効果の評価試験

薬物の抗癌効果を評価する汎用される方法の一つとして、マウス担癌モデルを用いた腫瘍増殖抑制作用試験がCancer Res., 59, 5209-5218 (1999)に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の腫瘍増殖抑制作用試験を行い、その腫瘍組織重量抑制率を算出して、それを指標に本発明化合物の抗癌効果を評価した。

### (被験化合物懸濁液の調製)

被験化合物に1%メチルセルロース水溶液を加えて、この液をソニケーターで懸濁し、10mg/mLの被験化合物懸濁液を調製した。

### (B16細胞懸濁液の調製)

B16細胞に生理食塩水を加えて、 $3 \times 10^7$ cells/mLのB16細胞懸濁液を調製した。

### (試験方法及び測定方法)

- 1) ネンブタール麻酔下、脱毛剤を用いてマウス（雌性、6週齢、C57BL/6Nマウス）の背部を除毛した。
- 2) 除毛から数日後、ネンブタール麻酔下、B16細胞懸濁液（300 $\mu$ L）をマウスの背部皮内に移入した。
- 3) B16細胞移入日（0日目）から10日目まで、被験化合物懸濁液（100mg/kg/日）を1日1回連日経口投与した。
- 4) 細胞移入から10日目に、CO<sub>2</sub>ガスによりマウスを安楽死処分とし

た。

5) マウスから腫瘍組織を摘出し、電子天秤を用いて、その腫瘍組織の重量を測定した。

6) 被験化合物懸濁液に代えて 1% メチルセルロース水溶液を使用し、他は 1 ~ 5) と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

#### (腫瘍組織重量抑制率の算出)

以下に示す計算式から抗癌効果の指標となる腫瘍組織重量抑制率（1群 9 匹の平均値）を算出した。

#### (計算式)

$$\text{腫瘍組織重量抑制率 (\%)} = 100 - (M_x / M_0) \times 100$$

$M_0$  : コントロール群の腫瘍組織重量

$M_x$  : 被験化合物溶液投与群の腫瘍組織重量

#### (試験結果及び考察)

試験結果の一例として、被験化合物（化合物 1 - 4、化合物 1 - 6、化合物 3 - 1、化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 8、化合物 3 - 10、化合物 3 - 20、化合物 4 - 1、化合物 4 - 2、化合物 4 - 10、化合物 4 - 11、化合物 4 - 14、化合物 4 - 16、化合物 4 - 20、化合物 4 - 43、化合物 4 - 56、化合物 4 - 59、化合物 9 - 1、化合物 10 - 1、化合物 10 - 2、化合物 11 - 2、化合物 12 - 1、化合物 12 - 2、化合物 12 - 3、化合物 12 - 5、化合物 12 - 7、化合物 12 - 9、化合物 12 - 11、化合物 12 - 12、化合物 12 - 15、化合物 13 - 7、化合物 17 - 2、化合物 17 - 5、化合物 17 - 10、化合物 17 - 11、化合物 17 - 14、化合物 17 - 23、化合物 17 - 35）の腫瘍組織重量抑制率（%）を表 2 に示す。

表 2

化合物	腫瘍組織重量	化合物	腫瘍組織重量	化合物	腫瘍組織重量
-----	--------	-----	--------	-----	--------

	抑制率(%)		抑制率(%)		抑制率(%)
1-4	68	4-16	74	12-7	59
1-6	42	4-20	84	12-9	47
3-1	70	4-43	47	12-11	52
3-2	61	4-56	42	12-12	60
3-6	71	4-59	80	12-15	69
3-8	80	9-1	43	13-7	75
3-10	85	10-1	54	17-2	83
3-20	42	10-2	83	17-5	69
4-1	75	11-2	64	17-10	79
4-2	51	12-1	85	17-11	81
4-10	75	12-2	71	17-14	79
4-11	86	12-3	41	17-23	56
4-14	44	12-5	67	17-35	72

表2に示されるとおり、本発明化合物は優れた腫瘍増殖抑制作用を示した。よって、本発明化合物は優れた抗癌効果を有する。

### 3. 抗関節炎効果の評価試験

薬物の抗関節炎効果を評価する汎用される方法の一つとして、ラットアジュバント関節炎モデルを用いた足浮腫抑制作用試験が知られている。そこで、本発明化合物の足浮腫抑制作用試験を行い、その足浮腫抑制率を算出して、それを指標に本発明化合物の抗関節炎効果を評価した。

#### (被験化合物懸濁液の調製)

被験化合物に1%メチルセルロース水溶液を加えて懸濁し、2mg/mLの被験化合物懸濁液を調製した。

#### (アジュバントの調製)

マイコバクテリウムーブチリカム (*Mycobacterium-butyricum*) に流動パラフィンを加えて懸濁し、6mg/mLのアジュバントを調製した。

#### (実験方法)

1) ラット（雄性、9週齢、Lewisラット）の左後肢足蹠皮下にアジュバント (0.1mL) を注入し、関節炎を誘導した。

- 2) アジュバント注入日（0日目）から20日目まで、被験化合物懸濁液（10mg/kg/日）を1日1回連続連日経口投与した。
- 3) アジュバント注入当日、1日目、4日目、7日目、11日目、14日目、18日目及び21日にプレシスマーメーターを用いて、両後肢の足容積を各後肢毎に測定した。
- 4) 被験化合物懸濁液に代えて1%メチルセルロース水溶液を使用し、他は1~3)と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

(評価方法)

コントロール群のアジュバント非処置足（2次炎症足）における足浮腫に対する各被験化合物投与群の2次炎症足における足浮腫の足浮腫抑制率を算出し、それを指標に本発明化合物の抗関節炎効果を評価した。

(足浮腫抑制率の算出)

以下に示す計算式1から、足浮腫率を算出し、次いで、計算式2から抗関節炎効果の指標となる足浮腫抑制率（1群8匹の平均値）を算出した。

(計算式1)

足浮腫率 (%)

$$= (\text{アジュバント処置後の足容積} / \text{アジュバント処置前の足容積}) \times 100$$

(計算式2)

足浮腫抑制率 (%)

$$= 100 - \{ (S_x - 100) / (S_0 - 100) \} \times 100$$

$S_0$ ：コントロール群の足浮腫率

$S_x$ ：被験化合物懸濁液投与群の足浮腫率

(試験結果及び考察)

試験結果の一例として、被験化合物（化合物3-1、化合物3-6、

化合物3-8、化合物3-10、化合物4-1、化合物4-10、化合物4-11、化合物9-1、化合物10-1、化合物10-2、化合物12-1、化合物12-2)の21日目の足浮腫抑制率(%)を表3に示す。

表3

化合物	足浮腫抑制率(%)	化合物	足浮腫抑制率(%)
3-1	48	4-11	65
3-6	33	9-1	55
3-8	30	10-1	59
3-10	35	10-2	57
4-1	90	12-1	48
4-10	71	12-2	44

表3に示されるように、本発明化合物は優れた足浮腫抑制作用を示した。よって、本発明化合物は優れた抗関節炎作用を有する。

#### 4. 脈絡膜血管新生阻害効果の評価試験

薬物の脈絡膜血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた新生血管発現試験がGraefer's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 235, 313-319 (1997)に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の新生血管発現試験を行い、基剤投与群(コントロール群)の新生血管発現率に対する本発明化合物投与群の血管新生発現率の割合を算出して、それを指標に本発明化合物の脈絡膜血管新生阻害効果を評価した。

##### (被験化合物溶液の調製)

被験化合物に1%メチルセルロース水溶液を加えて懸濁し、6mg/10mLの被験化合物懸濁液を調製した。

##### (レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生モデルの作製)

1) ラット(Brown Norway雄性ラット、8週齢、体重20

0 - 250 g) に 5 % 塩酸ケタミン注射液と 2 % 塩酸キシラジン注射液の 7 : 1 混合液 (1 mL / kg) を筋肉内投与し、全身麻酔した。

2) トロピカミド・塩酸フェニレフリン点眼液 (商品名: ミドリン P) を点眼して散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置を使用して、ラットのブルーフ膜を光凝固した。

尚、レーザー照射は、眼底後局部の太い網膜血管を避け、その焦点を網膜深層に合わせて、1 眼につき 8ヶ所散在状に実施した。また、その光凝固の条件は、スポットサイズ 100 μm、出力 100 mW、凝固時間 0.1 秒とした。

3) 光凝固後、眼底撮影を行い、光凝固 (レーザー照射) 部位を確認した。

#### (試験方法及び測定方法)

1) レーザー照射日 (0 日目) から 6 日目まで、被験化合物懸濁液 (30 mg / kg / 日) を 1 日 1 回 7 日間連日経口投与した。

2) 基剤投与群 (コントロール群) として被験化合物懸濁液に代えて、1 % メチルセルロース水溶液を使用し、他は 1) と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

#### (評価方法)

1) 光凝固 7 日目に 10 % フルオロセイン水溶液 0.1 mL をラットの尾静脈から注入して、蛍光眼底造影を実施した。

2) 次いで、蛍光眼底造影で蛍光の漏出が認められなかったスポットを陰性、蛍光漏出が認められたスポットを陽性とし、若干の蛍光漏出が認められる光凝固部位は、それが 2ヶ所存在した時に陽性と判断した。

3) 計算式 1 に従って新生血管発現率を算出した。各投与群の新生血管発現率から計算式 2 に従い、基剤投与群に対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合を算出した。

#### (計算式 1)

新生血管発現率 (%) = (陽性光凝固部位数／全光凝固部位数) × 100

o

(計算式 2)

基剤投与群（コントロール群）に対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合 (% of control) =  $A_x / A_o \times 100$

$A_o$  : 基剤投与群（コントロール群）の新生血管発現率

$A_x$  : 被験化合物投与群の新生血管発現率

(試験結果及び考察)

試験結果の一例として被験化合物（化合物 1-6、化合物 3-1、化合物 3-8、化合物 3-10、化合物 4-1、化合物 4-10、化合物 4-11、化合物 4-20、化合物 9-1、化合物 10-1、化合物 10-2、化合物 11-2、化合物 12-1、化合物 12-2、化合物 12-5、化合物 12-10、化合物 17-5）の基剤投与群（コントロール群）に対する被験化合物投与群の新生血管発現率の割合 (% of control) を表 4 に示した。

表 4

化合物	新生血管発現率の割合 (% of Control)	化合物	新生血管発現率の割合 (% of Control)
1-6	38	10-1	11
3-1	12	10-2	0
3-8	6	11-2	16
3-10	7	12-1	6
4-1	3	12-2	0
4-10	9	12-5	5
4-11	0	12-10	37
4-20	22	17-5	8
9-1	8		

(尚、数値は 3-4 個体、6-8 眼の平均値)

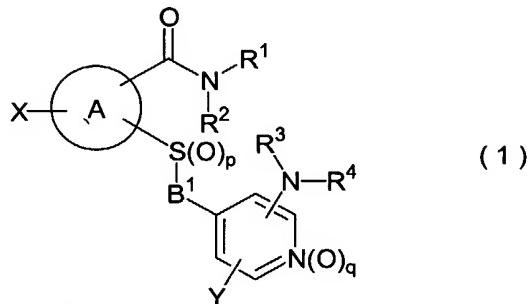
表 4 に示されるように、本発明化合物は基剤に比べて低い新生血管発現率を示し、脈絡膜血管新生阻害効果を有する。

### 産業上の利用可能性

本発明に係る新規環式化合物は、優れた細胞増殖抑制作用、腫瘍増殖抑制作用、足浮腫抑制作用及び／又は脈絡膜血管新生阻害効果を有し、血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式(1)で表される化合物又はその塩



[式中、環Aはベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していくてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示す；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、又は置換若しくは無置換アシリル基を示す；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって、置換又は無置換複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基又はZ—R<sup>5</sup>を示す；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって、置換又は無置換複素環を形成してもよく；

ZはCO、CS、COB<sup>2</sup>O、CSB<sup>2</sup>O、CONB<sup>2</sup>R<sup>6</sup>、CSB<sup>2</sup>NR<sup>6</sup>、CONB<sup>2</sup>R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、CSB<sup>2</sup>NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示す；

R<sup>5</sup>は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換アルキニル基、置換若しくは無置換シクロア

ルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、ヒドロカルボニル基、置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、又は置換若しくは無置換複素環カルボニル基を示し；

$R^5$ と $R^6$ は一緒になって置換又は無置換複素環を形成してもよく；

$R^6$ は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、又は置換若しくは無置換アリール基を示し；

X及びYは同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基又はそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、及びニトロ基から選択される1又は複数の基を示し；

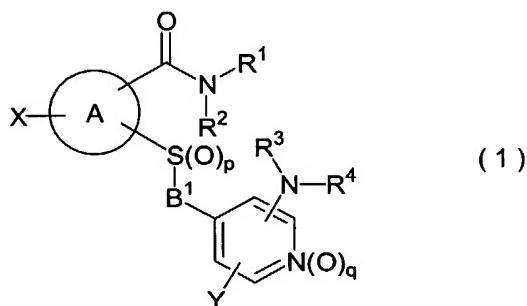
B<sup>1</sup>はアルキレン基を示し；

B<sup>2</sup>は単結合又はアルキレン基を示し；

pは0、1又は2を示し；

qは0又は1を示す。]

## 2. 下記一般式(1)で表される化合物又はその塩



[式中、環Aはベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環を示し；

R<sup>1</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ヒドロキシアリール基及びアルコキシアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、ヒドロカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基又はアリール基を示し；

R<sup>2</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びアリールオキシカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基及びアリールアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールオキシアルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボ

ニル基、アリールカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基及びアリールアミノカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；  
R<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基を示し；

R<sup>4</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のアルキルカルボニルオキシ基を置換基として有してもよく；  
ZがCO、CS、CO—B<sup>2</sup>—O、CS—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CS—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、CS—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示し；

R<sup>5</sup>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基又はアリールアミノカルボニル基を示し；

R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アリールオキシアルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヒドロカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ヒドロカルボニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基及びシアノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；

$R^5$ が複素環の場合、該複素環はアルキル基及びアリール基から選択される

1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^5$ がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基はカルボキシ基、ヒドロカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はアリールアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^5$ と $R^6$ は一緒になって複素環を形成してもよく；

$R^5$ と $R^6$ が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルボニル基、ヒドロカルボニル基、アルキルカルボニル基及びアリールカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；

$R^6$ は水素原子、アルキル基又はアリール基を示し；

X及びYは同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子及びアルキル基から選択される1又は複数の基を示し；

B<sup>1</sup>はアルキレン基を示し；

B<sup>2</sup>は単結合又はアルキレン基を示し；

pは0、1又は2を示し；

qは0又は1を示す。】

### 3. 一般式(1)において、

環Aがベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；

$R^1$ がアルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環を示し；

$R^1$ がアルキル基の場合、該アルキル基は1又は複数のアルコキシアリール基を置換基として有してもよく；

R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>2</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；

R<sup>2</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はカルボキシ基及びアルコキシカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はヒドロキシ基及びアルキルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はヒドロキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基及びアルキルアミノカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；

R<sup>4</sup>が水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を示し；

R<sup>4</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のアルキルカルボニルオキシ基を置換基として有してもよく；

ZがCO、CO—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CS—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示し；

R<sup>5</sup>が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、複素環カルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；

R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、シクロアルキル基、複素環、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基及びシアノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；

R<sup>5</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のアルキル基を置換基として有してもよく；

R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基はカルボキシ基、アルキルカルボニルオキシ基及びアルキルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；

R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環はヒドロキシ基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基又はアルキルカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく、また、該複素環は環内にカルボニル基を有してもよい；

R<sup>6</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；

X及びYが水素原子を示し；

B<sup>1</sup>がアルキレン基を示し；

B<sup>2</sup>が単結合又はアルキレン基を示し；

pが0又は1を示し；

qが0を示す請求項2記載の化合物又はその塩。

#### 4. 一般式(1)において、

環Aがベンゼン環、チオフェン環又はピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>がアリール基又は複素環を示し；

R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>2</sup>が水素原子を示し；

R<sup>3</sup>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環又はZ—R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基は1又は複数のアルキルアミノ基を置換基として有してもよく；

R<sup>3</sup>が複素環の場合、該複素環は1又は複数のシアノ基を置換基として有してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって複素環を形成した場合、該複素環はアルキル基及びアルキルカルボニル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>4</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；

ZがCO、CO—B<sup>2</sup>—O、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>、CO—B<sup>2</sup>—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を示し；

R<sup>5</sup>が水素原子、アルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；

R<sup>5</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、複素環、アルキルアミノ基及びアルキルカルボニルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>5</sup>がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；

R<sup>5</sup>がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のカルボキシ基を置換基として有してもよく；

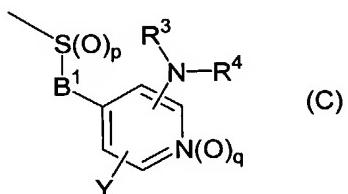
R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成してもよく；

R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環は1又は複数のヒドロキシアルキル基を置換基として有してもよく；  
 R<sup>6</sup>が水素原子又はアルキル基を示し；  
 X及びYが水素原子を示し；  
 B<sup>1</sup>がアルキレン基を示し；  
 B<sup>2</sup>が単結合又はアルキレン基を示し；  
 pが0を示し；  
 qが0を示す請求項2又は3記載の化合物又はその塩。

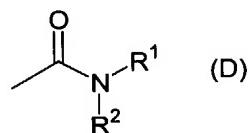
5. 一般式(1)において、環Aがピリジン環又はチオフェン環を示す請求項1～4のいずれか1記載の化合物又はその塩。

6. 一般式(1)において、環Aがピリジン環を示す請求項5記載の化合物又はその塩。

7. 一般式(1)において、  
 部分構造(C)



と部分構造(D)



が環A上の隣接する炭素原子に結合している請求項1～6のいずれか1記載の化合物又はその塩。

8. 一般式(1)において、部分構造(C)と部分構造(D)が環A上の隣接する炭素原子に結合しており、かつ、それらの炭素原子の位置が環A上のヘテロ原子に対して、 $\alpha$ 位及び $\beta$ 位である請求項5又は6記載の化合物又はその塩

9. 一般式(1)において、

$R^3$ が $Z-R^5$ を示し；

$Z$ が $CO$ 、 $CO-B^2-O$ 、 $CO-B^2-NR^6$ 、 $CO-B^2-NR^6SO_2$ を示し；

$R^5$ が水素原子、アルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基又はアルキルアミノカルボニル基を示し；

$R^5$ がアルキル基の場合、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、複素環、アルキルアミノ基及びアルキルカルボニルアミノ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^5$ がアリール基の場合、該アリール基は1又は複数のハロゲン原子を置換基として有してもよく；

$R^5$ がアルキルカルボニル基の場合、該アルキルカルボニル基は1又は複数のカルボキシ基を置換基として有してもよく；

$R^5$ と $R^6$ が一緒になって複素環を形成してもよく；

$R^5$ と $R^6$ が一緒になって複素環を形成する場合、該複素環は1又は複数のヒドロキシアルキル基を置換基として有してもよく；

$R^6$ が水素原子又はアルキル基を示し；

$B^2$ が単結合又はアルキレン基を示す請求項2～8のいずれか1記載の化合物又はその塩。

10. · N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · 2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · 2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド  
 、  
 · 2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · N-(インダン-5-イル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · 2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-n-ペンチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
 · 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N-tert-ブトキカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(インダン-5-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ベンザミド、
- ・ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド、
- ・ 3-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチ

ルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチリルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル) ベンザミド、

・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル) ベンザミド、

・ 3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、

- ・ 3 - (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-クロロフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (N' -n-プロピルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2- (N' -tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2- (N' -4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (N' -メチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - [2- (N' -メチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (4-クロロフェニル) -2- [2- (N' -メチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) -2- [2- (N' -メチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2 - (2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

- 、  
・ 2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド  
、  
・ N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ N-(3-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ

- ) -N- (インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· N- (3-クロロー-4-トリフルオロメトキシフェニル) -2- (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)  
)-N- (3-イソプロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド  
、  
· N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) -2- (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- (2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)  
)-N- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- [2- (3-ヒドロキカルボニルプロピオニルオキシ) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メタンスルホニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- (2-ジメチルアミノカルボニルオキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- (2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、  
· 2- (2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサ

ミド、

- ・ 2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-モルホリノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-アセチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-アセチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ)アセチルアミノピリジン

- －4－イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- 2- [2- (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- 2- [2- (4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) -2- [2- (ピペラジン-1-イル) アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- N- (4-ジフルオロメトキシフェニル) -2- (2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- 2- [2- (2-ジメチルアミノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
- N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-イソプロピルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
- N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (3-ヒドロキシプロピル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (2-モルホリノエチル) アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
- 2- (2-エチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カル

ボキサミド、及び、

- ・ 2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
- ・ 2-(3-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(3-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド
- ・ 2-[2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノアセチルアミノ]ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-ジメチルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3-メチルフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(ピペラジン-1-イル)アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチルアミノピリジン-4

－イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミドから選択される化合物又はその塩。

11. 請求項1～10のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

12. 請求項1～10のいずれか1記載の化合物又はその塩を有効成分とする血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患の治療剤。

13. 血管新生及び／又は血管透過性の亢進が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項12記載の治療剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/002971

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/73, A61K31/44, 31/47, 31/496, 31/5377, 31/54,  
A61P9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 35/00, 43/00, C07D213/74, 213/75,  
213/82, 401/12, 401/14, 405/14, 409/12, 409/14, 413/14, 417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/72-88, 401/12-417/14, A61K31/434-549

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/WPIIDS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-500401 A (Pfizer Products Inc.), 07 January, 2003 (07.01.03), & WO 00/71532 A1 & US 6380214 B1 & EP 1187826 A	1-13
P, A	WO 2004/078723 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September, 2004 (16.09.04)	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 June, 2005 (15.06.05)

Date of mailing of the international search report  
05 July, 2005 (05.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/73, A61K31/44, 31/47, 31/496, 31/5377, 31/54, A61P9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 35/00, 43/00, C07D213/74, 213/75, 213/82, 401/12, 401/14, 405/14, 409/12, 409/14, 413/14, 417/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/72-88, 401/12-417/14, A61K31/434-549

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Cplus/MEDLINE/WPIDS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-500401 A (ファイザー・プロダクツ・イング) 2003.01.07 & WO 00/71532 A1 & US 6380214 B1 & EP 1187826 A	1～13
P A	WO 2004/078723 A1 (参天製薬株式会社) 2004.09.16	1～13

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 15.06.2005	国際調査報告の発送日 05.07.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 8829